Aus der Universitätsklinik für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfkranke in Halle a. S.
Direktor: Geheimrat Prof. Dr. A. Denker.

# Die Verwendbarkeit des Dialysier-Verfahrens nach Abderhalden in der Klinik der otogenen intrakraniellen Komplikationen, zugleich ein Beitrag zur Organspezifität der Abwehrfermente (Abderhalden) auf Grund tierexperimenteller und klinischer Studien.

Mit 19 Abbildungen auf den Tafeln I—VII.

## Habilitationsschrift

zur

## Erlangung der Venia docendi

in der

Oto-, Rhino- und Laryngologie

einer

Hohen Medizinischen Fakultät der vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

**Dr. Alfred Zimmermann,**

Oberarzt der Universitätsklinik für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfkranke zu Halle a. S.

ACAD. LEGD. BAT. BIBL.

**Wiesbaden.**

Verlag von J. F. Bergmann.

1914.

Aus der Universitätsklinik für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfkranke in Halle a. S.
Direktor: Geheimrat Prof. Dr. A. Denker.

# Die Verwendbarkeit des Dialysier-Verfahrens nach Abderhalden in der Klinik der otogenen intrakraniellen Komplikationen, zugleich ein Beitrag zur Organspezifität der Abwehrfermente (Abderhalden) auf Grund tierexperimenteller und klinischer Studien.

Mit 19 Abbildungen auf den Tafeln I—VII.

## Habilitationsschrift

zur

## Erlangung der Venia docendi

in der

Oto-, Rhino- und Laryngologie

einer

Hohen Medizinischen Fakultät der vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

**Dr. Alfred Zimmermann,**

Oberarzt der Universitätsklinik für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfkranke zu Halle a. S.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

**Wiesbaden.**

Verlag von J. F. Bergmann.

1914.

Druck von Carl Ritter, G. m. b. H., Wiesbaden.

# Disposition.


Seite

**1. Einleitung: Allgemeine Gesichtspunkte und Fragestellungen** 5

**2. Spezieller Teil.**

**I. Experimentelle Untersuchungen** . . . . . 10

a) Methodik und Technik . . . . . 10

1. Wahl der Versuchstiere, Versuchsanordnung . . . . 10
2. Art der operativen Eingriffe am Tier . . . . . 11
3. Dialysierverfahren . . . . . 13

b) Pathologisch-anatomische Befunde . . . . . 24

c) Experimentell-serologische Untersuchungen, Protokolle und Ergebnisse . . . . . 30

1. Normale Tiere . . . . . 30
2. Parenterale Eiweisszufuhr. Arteigenes, artfremdes Material . . . . . 32
3. Wundencephalitis . . . . . 40

Aseptische Encephalitis . . . . . 41
Ätzencephalitis . . . . . 43
Infektiös-eitrige Encephalitis . . . . . 45

4. Epidurale Tamponade . . . . . 51
5. Einfluss der Narkose . . . . . 53
6. Verletzung peripherer Nerven . . . . . 54

**II. Klinisch-serologische Untersuchungen** . . . . . 55

1. Normale Patienten . . . . . 56
2. Gehirnabszesse . . . . . 56
3. Meningitis . . . . . 58
4. Extradurale Abszesse . . . . . 59
5. Unkomplizierte Mastoiditis . . . . . 60
6. Unkomplizierte Labyrinthitis . . . . . 61
7. Unkomplizierte Mittelohraffektionen . . . . . 62
8. Periphere Fazialislähmung . . . . . 63
9. Einfluss der Narkose . . . . . 64
10. Einfluss von Medikamenten . . . . . 64

**3. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse und Schluss** 64

**4. Übersichtstabellen und Abbildungen** . . . . . 84

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546024_0012

## 1. Einleitung.

Die Anschauungen Abderhaldens über die Bildung und Wirkung spezifischer Abwehrfermente im tierischen Organismus gegenüber körper- blut- — und zellfremden Stoffen, sowie der Ausbau seiner serologischen Methoden zum Nachweis derartiger Fermente im Plasma, haben der Lösung von Problemen in allen Gebieten der Pathologie und Pathogenese nicht nur ganz neue und ungeahnten Erfolg versprechende Wege gewiesen, sondern bereits da und dort helles Licht in manches Dunkel klinischer Fragestellung geworfen. Ich erinnere nur an die Bedeutung, die dem Dialysierverfahren bzw. der optischen Methode jetzt schon in der Klinik der Schwangerschaft zukommt, an die bedeutsamen Ergebnisse, die Fauser, Wegener u. A. unter Anwendung dieser biologischen Reaktionen für die Psychiatrie erzielen konnten, an die schönen Befunde ferner von Lampé, Papazolu und Fuchs beim Basedow.

Schon bald nach den ersten Publikationen Abderhaldens über die Möglichkeit der biologischen Feststellung der Schwangerschaft beschäftigten auch uns die neuen, so ungemein interessanten Probleme in hohem Maſse, und je mehr wir uns die Kenntnis ihrer Grundlagen zu eigen machten und uns in ihr Studium vertieften, um so lebendiger wurde in uns der Wunsch, die Ergebnisse der neuesten Forschung auf dem Gebiet der Verdauung und des Zellstoffwechsels auch für unser Spezialfach nutzbar zu machen. Denn dass auch das Gebiet der Oto-Rhino-Laryngo-Pathologie eine ganze Reihe von wichtigen, sich für die Erforschung mit den gegebenen Methoden eignenden Fragestellungen aufweist, musste für uns, wie für jeden, der sich überhaupt mit den Abderhaldenschen Gedankengängen befasste, auf der Hand liegen. So durfte man denn auch hier hoffen, nicht nur theoretisch

interessante, sondern auch praktisch wertvolle, weil evtl. diagnostisch und therapeutisch verwertbare Gesichtspunkte für unsere Disziplin zu gewinnen.

Für eine serologische Prüfung schienen hier in erster Linie eine Reihe von Affektionen in Betracht zu kommen, die man schon lange in Beziehung bringen zu dürfen glaubte mit einer Dysfunktion einer oder mehrerer Drüsen mit innerer Sekretion. Also hauptsächlich die Otosklerose, als möglicher Ausdruck einer gesteigerten, herabgesetzten oder atypischen Funktion der Ovarien, der Hypophyse, der Schilddrüse oder des Thymus. Ferner die Schwerhörigkeit bei Kretinen als Folge eines Hyper- bzw. Hypothyreoidismus, evtl. auch die Ozäna und das Asthma bronchiale als fragliche Wirkung einer noch unbekannten Noxe und schliesslich das Stehenbleiben des Larynx im Wachstum auf infantiler Stufe bei Hypoplasien in der Genitalsphäre. Spezielle Untersuchungen über einen Teil dieser Fragen sind an unserer Klinik im Gange.

Dass uns die Abderhaldensche Ferment-Reaktion bei der Erkennung von Tumoren, speziell aber für die Frühdiagnose von klinisch bzw. pathologisch-anatomisch schwer zu diagnostizierenden Karzinomen wertvolle Dienste leisten kann, ist schon genugsam bewiesen. Anderweitige (Epstein, Lüdke und Gambaroff) und eigene Untersuchungen haben nämlich bereits ergeben, dass das Serum von Karzinomatösen auf Karzinomeiweiss spezifisch eingestellte Fermente führt, dass letztere aber nach ca. 2 bis 3 Wochen regelmäfsig aus dem Plasma wieder verschwinden, sofern der Tumor und natürlich auch die etwa schon vorhanden gewesenen Drüsenmetastasen total entfernt worden sind. Damit sind wir aber nicht nur in den Stand gesetzt, in diagnostisch zweifelhaften Fällen die Situation serologisch zu klären, sondern auch den therapeutisch-operativen oder andersartigen Effekt direkt zu prüfen und darnach die Prognose hinsichtlich der Rezidivgefahr bzw. noch vorhandener ubiquitärer Metastasen zuverlässig zu stellen. Wir selbst waren bereits in der Lage, bei einem Fall von sicher radikal entferntem Stimmbandkarzinom (Hemilaryngektomie), über den wir an anderer Stelle noch ausführlich berichten werden, diese Kontrolle zur Beruhigung des Patienten und zu unserer eigenen Befriedigung mit eindeutigem Erfolg zu üben.

Ganz besonderes Interesse schenkte ich aber dem Studium der Frage, ob es möglich wäre, mit Hilfe der Abderhaldenschen Reaktion neue differentialdiagnostische Gesichtspunkte zu gewinnen

nicht nur für das Gebiet der klinisch oft kaum zu differenzierenden Labyrinth- bzw. Akustikus-Affektionen, sondern auch, und zwar in erster Linie, für eine ganze Anzahl, speziell den Otologen berührender, neurologischer Grenzfragen in der Klinik der oto- und rhinogenen intrakraniellen Komplikationen. Wenig Aussicht auf eindeutige Resultate boten schon a priori die Labyrinth- bzw. Akustikus-Erkrankungen. Denn nachdem von anderer Seite bereits gezeigt war, dass bei jeder Neuritis — auch bei Läsionen des Optikus (Durchschneidung, Ahrens) — Nervengewebe überhaupt, ganz gleichgültig welcher Provenienz, abgebaut wird, musste man seine Erwartungen auf eine organspezifische Reaktion bei Akustikus-Affektionen erheblich reduzieren. Untersuchungen über Störungen im häutigen Labyrinth, speziell im Cortischen Organ dagegen erschienen bei der Schwierigkeit der Beschaffung der nötigen Mengen des äusserst subtilen Substrates ebenfalls höchst kompliziert und deshalb nicht allzuviel Erfolg versprechend.

So war es denn besonders reiz- und wertvoll zu untersuchen, ob wenigstens die Möglichkeit bestände, Prozesse, die sich im Gehirn selbst abspielen, in erster Linie also Gross- und Kleinhirnabszesse bzw. -Tumoren serologisch zu diagnostizieren und beide Affektionen wiederum von einer Meningitis bzw. dem Extraduralabszess, der Sinusthrombose und endlich von unkomplizierten Otitiden sicher zu differenzieren. Eine wesentliche und wertvolle Bereicherung unseres diagnostischen Könnens müsste damit für uns gegeben sein, besonders wenn man sich vergegenwärtigt, wie äusserst schwierig sich gerade die Diagnose der otitischen Komplikationen, speziell des Hirnabszesses, oft gestaltet. Ist es doch nicht nur im Stadium der initialen Erscheinungen und in der Latenzperiode häufig unmöglich, einen Abszess als solchen klinisch zu erkennen. Auch im manifesten und terminalen Stadium bleibt die Diagnose bisweilen unsicher, wenn ein typischer Symptomenkomplex fehlt, oder aber die meningitischen Symptome so in den Vordergrund des klinischen Bildes rücken, dass durch sie der etwa bestehende Abszess verdeckt wird. Bei Kindern kommt eine Reihe weiterer Schwierigkeiten hinzu, die die Diagnosenstellung noch mehr komplizieren. So gelingt es meist nicht, bei den kleinen Patienten einen detaillierten Nervenstatus aufzunehmen; ich erinnere nur an die Prüfung des stereognostischen Sinnes, an die Feststellung von Sprach- und Lesestörungen und an anderes mehr. Dann machen sich bei Kindern aber auch bisweilen schon bei unkomplizierten Otitiden, noch häufiger aber

bei extraduralen Prozessen nicht nur diffuse Reizerscheinungen im Sinne eines Meningismus geltend, es können sich vielmehr auch, und gerade wiederum mit Vorliebe im jugendlichen Alter, Symptomenkomplexe entwickeln, die das Vorhandensein eines Hirnabszesses in mehr oder weniger typischer Weise vorzutäuschen im Stande sind. So berichtet uns z. B. Salzer von einem 10jährigen Mädchen, bei dem sich im Gefolge eines rein extraduralen linksseitigen Abszesses neben gekreuzten Lähmungen in der sensiblen und motorischen Sphäre der Extremitäten und des Fazialis auch Sprachstörungen eingestellt hatten, so dass man event. an das Vorhandensein eines Schläfenlappenabszesses denken musste. Aus der Literatur liessen sich unschwer noch zahlreiche einschlägige Fälle hier anführen, die, wie jeder Praktiker aus eigener Erfahrung weiss, die höchsten Anforderungen an diagnostisches Können und klinische Erfahrung stellen. Sollte uns in der Fermentreaktion Abderhaldens ein Mittel an die Hand gegeben sein, das uns gestattet, gerade in derartigen und ähnlichen Fällen eine Entscheidung zu treffen, ob in der Tat ein zerebraler Prozess (Hirnabszess) vorliegt oder nicht, so wäre uns mit ihr nicht nur für die Diagnostik der otogenen Komplikationen, sondern auch für unsere gerade hier oft recht schwierige operative Indikationsstellung, eine neue zuverlässige Grundlage geschaffen.

Es war von vornherein klar, dass der praktischen Inangriffnahme aller dieser sich hierbei ergebenden Probleme zunächst einmal ganz allgemeine Überlegungen notwendigerweise vorausgehen müssten. Aus diesen ergaben sich dann auch gewissermafsen von selbst für das Prinzip der experimentellen und klinischen Untersuchungen ganz bestimmte Gesichtspunkte und Richtlinien, und mit diesen eine grosse Zahl fundamentaler klinischer Fragestellungen. Ich will von den letzteren die wichtigsten hier an die Spitze der ganzen Arbeit stellen, weil sie für das Verständnis des Ganges und der Gruppierung aller folgenden Untersuchungen im einzelnen mafsgebend sind:

1. Welcher Art und welchen Umfanges muss die Schädigung der Gehirnsubstanz sein, dass sie in ihrem physikalisch-chemischen Zustande so beeinflusst wird, dass blutfremde Stoffe aus ihren Elementen an das Plasma abgegeben und dadurch spezifische Fermente mobilisiert werden? Tritt dieser Effekt erst dann ein, wenn es zu einer so hochgradigen Alteration der Substanz gekommen ist, wie wir sie bei der Abszessbildung vorzufinden pflegen, oder genügen schon encephalitische Veränderungen leichteren und leichtesten Grades — mäfsige Quetschungen, einfache degenerative Prozesse, Zirkulationsstörungen etc. — um ihn auszulösen?

2. Wenn letzteres der Fall ist, bei welchen sonstigen otitischen und nichtotitischen Erkrankungen treten derartige, auf Nervengewebe spezifisch eingestellte Fermente überhaupt auf, und lassen sich diese einzelnen Erkrankungen durch einen verschiedenen Reaktionsausfall voneinander differenzieren?

3. Sind solche spezifische Fermente auch im Plasma bzw. Serum von Gesunden nachzuweisen?

4. Auf Grund welcher sonstiger Bedingungen können im Serum Gesunder derartige Fermente auftreten?

5. Wie verhalten sich die einzelnen otogenen Komplikationen zum Nachweis dieser Fermente?

6. Ist es möglich, Gross- und Kleinhirnabszesse serologisch voneinander zu unterscheiden, und lässt sich aus der Intensität des Reaktionsausfalles auf die Art und Extensität des pathologischen Prozesses im Gehirn schliessen, d. h. lassen sich leichte und schwere Fälle unterscheiden und sich evtl. Aufschlüsse gewinnen über den Erfolg der operativen Behandlung und über die zu stellende Prognose?

Da für die zuverlässige Lösung dieser vielfachen uns gestellten Aufgaben die Verarbeitung eines grösseren Materials dringend geboten erschien, die Aussicht aber ziemlich gering war, die zur Durchführung fortlaufender Untersuchungen nötigen klinischen Fälle in absehbarer Zeit zu erhalten, so erschien es durchaus wünschenswert, wenigstens einen Teil dieser Fragen im Tierexperiment zu studieren. Derartige Untersuchungen erschienen nicht nur mit Rücksicht auf die Frage, ob beim Tier eine Fermentbildung überhaupt auftritt, ausserordentlich interessant, sondern auch schon deshalb erstrebenswert, weil man sich davon eine zuverlässige Fundierung aller aus klinischen Erfahrungen zu ziehenden Folgerungen erwarten durfte, da das Tiermaterial ein im ganzen viel einheitlicheres Untersuchungsmaterial darstellt als der Mensch. Auch lassen sich im Experiment eine grosse Zahl von Versuchsbedingungen viel exakter erfüllen und für eine grosse Zahl von Versuchsobjekten weit einheitlicher gestalten.

Auf die Geschichte und die Grundlage der ganzen Abderhaldenschen Anschauungen und speziell die seiner serologischen Methoden kann ich an dieser Stelle natürlich nicht eingehen. Ich muss deren Kenntnis voraussetzen. Bezüglich der bei Abfassung meiner Arbeit verwerteten Literatur verweise ich hauptsächlich auf die übersichtliche und bis zum 1. November 1913 erschöpfende Zusammenstellung Abderhaldens in der 3. Auflage seiner «Abwehrfermente des tierischen

Organismus». Die nach dem 1. November 1913 erschienenen und hier berücksichtigten Publikationen finden sich zusammen mit der übrigen Literatur am Schlusse meiner Arbeit.

## 2. Spezieller Teil.

### I. Experimentelle Untersuchungen.

#### *a) Methodik und Technik.*

Als Versuchstiere wählte ich ausschliesslich Kaninchen. Meerschweinchen stellen für derartige Untersuchungen deshalb kein geeignetes Material dar, weil bei dem geringen Körpergewicht der Tiere eine wiederholte Blutentnahme in den zu den Versuchen notwendigen Quantitäten kaum möglich wäre. Bei Kaninchen dagegen steht die für unsere Versuche erforderliche Blutmenge stets zur Verfügung. Zu berücksichtigen war nur, dass auch bei Kaninchen, wie bei allen vom Darm aus fortgesetzt resorbierenden Pflanzenfressern, im Serum an und für sich schon relativ viele dialysable Stoffe vorhanden sind, die mit Ninhydrin unter Farbbildung reagieren. Es wurde aus diesem Grunde nach dem Vorschlage Abderhaldens im Versuche jeweils nur ein Kubikzentimeter des Tierserums verwendet, und regelmäfsig eine Karenzzeit der Blutentnahme vorausgeschickt. Im übrigen möchte ich bemerken, dass auch bei Kaninchen die Fermentbildung fast immer prompt eintrat und sehr häufig sich schon am 4. Tage durch die inzwischen positiv gewordene Reaktion manifestierte. Auch in den Versuchen mit parenteraler Eiweisszufuhr machten sich keinerlei Schwierigkeiten bemerkbar. Abderhalden hat zwar darauf hingewiesen, dass sich gerade Kaninchen für Versuche über Zufuhr von Eiweisstoffen mit Umgehung des Darmkanals weniger eignen, weil ihr Serum an und für sich schon gewisse Polypeptide, z. B. Glycyl-l-tyrosin spaltet. Das vorgelegte Gehirnsubstrat aber, und die anderen mit dem Serum zusammengebrachten Organe, wurden in den Vorversuchen jedoch nicht angegriffen, liessen aber dann im Hauptversuch eventuell deutlichen Abbau erkennen. Dass es dagegen nicht ganz leicht ist, vom Kaninchenblut Plasma bzw. Serum zu gewinnen, das vollkommen frei ist von Blutfarbstoff, kann ich nur bestätigen. Ich war trotz sorgfältigster Blutentnahme und penibelster Weiterverarbeitung doch einige Male gezwungen, wegen eingetretener wenn auch nur minimalster Hämolyse das Serum zu verwerfen. Jedenfalls trat im Verhältnis zum menschlichen Serum — es war dies unter den zahlreichen Untersuchungen im ganzen überhaupt nur zweimal der Fall — im Tierserum ungleich häufiger Hämolyse auf, obwohl die Technik der Entnahme und Verarbeitung bei Tier und Mensch stets die gleiche war. Ich brauche wohl kaum zu erwähnen, dass in allen hier verwerteten Fällen ausnahmslos dem Hauptversuch ein gleichartiger Vorversuch mit den entsprechenden Organen an dem unvorbehandelten Tiere vorausgeschickt worden war. Fälle, bei denen ich wie bisweilen im Beginn meiner Untersuchungen diese Kontrolle nicht vorgenommen hatte, sind im

Folgenden nicht aufgenommen, wie überhaupt ein nicht unbeträchtlicher Teil der ersten Versuche wegen unrichtiger Anlage unberücksichtigt bleiben musste. Ich möchte auf diese Punkte hier deshalb besonders hinweisen, weil ich bei Wiedergabe der Versuchsprotokolle davon absehe, das Resultat der Vorversuche jedesmal im Detail anzuführen, mit Ausnahme natürlich der Fälle, bei denen hierfür besondere Gründe vorliegen.

Die operativen Eingriffe an den Versuchstieren mussten, aus weiter unten noch näher zu erörternden Gründen, ausnahmslos ohne Narkose vorgenommen werden. Die Tiere erwiesen sich selbst bei der Trepanation des Schädels und den Eingriffen am Gehirn und dessen Adnexen als absolut tolerant. Über die Art und Technik der Blutentnahme, sowie über die Vorbereitung der Tiere für den Vor- und Hauptversuch durch eine entsprechende Karenzzeit werde ich weiter unten noch einiges auszuführen haben. Ich möchte mit wenigen Worten noch das Prinzip der operativen Eingriffe im Zusammenhang schildern, um mir auch hier bei den später wiederzugebenden Versuchsprotokollen unnötige und häufige Wiederholungen zu ersparen. Da das klinische Material Fälle von einfacher Otitis, von Mastoiditis etc., in genügender Anzahl zur Untersuchung liefern konnte, dagegen Patienten, bei denen sich nachgewiesenermaßen Prozesse im Gehirn selbst abspielten, voraussichtlich nur relativ selten zur Beobachtung zu gelangen pflegen, so erschien es mir wünschenswert, in erster Linie den Einfluss gerade zerebraler entzündlicher bzw. degenerativer Prozesse auf die Mobilisierung von spezifischen Fermenten im Tierexperiment zu studieren. War man doch dadurch auch in der Lage, etwaigen Differenzen in Art und Umfang des serologischen Befundes in autopsia direkt nachzuspüren, und so eventl. zuverlässige Aufschlüsse zu erhalten über manches, was sonst bei rein klinischer Beurteilung eine vielleicht ungelöste Frage bleiben musste. Um die Untersuchungen auf eine möglichst breite Basis zu stellen, wurden die in Art und Wirkung verschiedenartigsten operativen Eingriffe am Gehirn selbst und an seiner Umgebung vorgenommen und auch noch eine Reihe anderweitiger Eingriffe ausgeführt, wie sie sich zur Klärung einiger aus der klinischen Überlegung sich ergebender Fragen vorzunehmen als notwendig erwiesen hatten. Ich möchte noch betonen, dass ich in allen Fällen bei der Operation selbst alle Regeln strengster Asepsis eingehalten habe und dass die primäre Wunde am Kopf stets durch sorgfältige Naht sofort wieder geschlossen wurde.

Nur so war es möglich, in mehreren Fällen eine einfache aseptische traumatische Encephalitis von ganz geringer Ausdehnung zu erzeugen. Es wurde stets eine kleine für das Passieren einer feinen Kanüle eben genügend grosse Trepanationsstelle über dem Occipitalhirn oder dem Kleinhirn angelegt, so dass die Dura unverletzt frei vorlag. Durch Einführen einer zuverlässig sterilen trockenen feinen Kanüle wurde dann eine einfache minimale Stichverletzung gesetzt oder bei anderen Tieren eine ausgiebigere Zerstörung der Gehirnmasse so vorgenommen, dass ein an seinem unteren Ende kurz abgebogener Draht

durch eine etwas weitere Kanüle durchgeschoben und dann wiederholt rotiert wurde, so dass im ganzen Bereich des Aktionsradius des abgebogenen Drahtendes eine beträchtliche Zerstörung erfolgte. Die Gehirnwunden betrafen aber hier wie auch in allen anderen Fällen stets nur eine Hemisphäre. Alle auf diese Weise behandelten Versuchstiere überstanden den Eingriff gut und konnten ohne Ausnahme zum Hauptversuch herangezogen werden. Die Blutung war nach der Entfernung der Kanüle so gut wie Null, der Abfluss von Liquor kaum zu bemerken.

Bei Freilegung des Kleinhirns, darauf möchte ich noch mit einem Worte hinweisen, war besondere Vorsicht deshalb geboten, weil zur Trepanation nur ein ganz kleiner Bezirk am Kranium zur Verfügung steht, will man nicht die diese Stelle umgrenzenden Emissarien verletzen und damit nicht ganz eindeutige Versuchsbedingungen schaffen.

Bei einer zweiten Serie wurde durch direkte Einbringung infektiösen Materials eine eitrige Encephalitis erzeugt. Zu diesem Zwecke wurde durch eine haarfeine Kanüle eine Spur wenig virulenten Staphylokokken- bzw. Streptokokken-Materials injiziert, das meist aus dem Bodensatz einer älteren Bouillonkultur stammte. In einem Falle dienten als infektiöses Material Spuren von Sekret, das einem aus einer Antrotomiewunde stammenden Tampon (Staphylokokken) entnommen war. Von den auf diese Weise behandelten Tieren ging ein grosser Teil ein und zwar in der Mehrzahl der Fälle innerhalb kurzer Zeit an Sepsis oder an einer konsekutiven eitrigen Meningitis. Es ist nämlich ziemlich schwierig und zum Teil Glückssache, beim Anlegen des infektiösen Depots im Gehirn in der Verbindungslinie beider Gehörgänge just eine Stelle zu finden, an der die Nadelspitze weder den ausgedehnten Seitenventrikel noch den Spalt zwischen Hirnstamm und den Hemisphären erreicht. Sichere Anhaltspunkte für die Tiefe, bis zu der die Nadel eingeführt werden darf, gibt es nicht, da die Entfernung von der Duraoberfläche je nach der Grösse der Tiere variiert. Man hält sich zweckmäfsiger Weise bei mehr lateralem und senkrechtem Einstich recht oberflächlich und bleibt dann peripherwärts vom Seitenventrikel, oder aber man geht dicht neben der Medianlinie erheblich weiter in die Tiefe und gelangt so am Seitenventrikel und dem Spalt zwischen Hirnstamm und Hemisphäre vorbei in die Gegend der Basalganglien, ohne gleichzeitig den Aquädukt zu erreichen.

Zum Studium der Wirkung einer Ätzencephalitis wurden bei einer grösseren Anzahl von Tieren verschiedene intensivere Kaustika eingebracht und zwar entweder in Lösung oder in Substanz. Alle diese Medikamente wurden stets durch den schützenden Mantel einer feinen Kanüle durchgeführt, um sie so vom Subduralraum, den die Nadel ja passieren musste, möglichst fernzuhalten. Bei der Injektion von Lösungen gelang dies aber nicht immer in vollkommener Weise: es floss aus dem Stichkanal, wovon man sich ohne weiteres überzeugen konnte, ein Teil der Injektionsflüssigkeit sofort wieder zurück, und konnte so mit dem Liquor direkt vermischt und über die ganze Konvexität verschleppt werden. Bei allen diesen Tieren stellten sich denn auch ganz kurze

Zeit oder direkt im Anschluss an die Injektion grosse Unruhe und unmittelbar darnach tonisch-klonische Krämpfe ein, die so heftig waren, dass es wünschenswert erschien, die Tiere mittels Chloroform sofort zu töten. In einigen Fällen gelang es aber doch, die Injektionsflüssigkeit so zu dosieren, dass die Tiere entweder ganz ohne auffällige Symptome blieben, oder bei wenig ausgesprochenen klinischen Erscheinungen den Eingriff längere Zeit überlebten. Wesentlich einfacher gestaltete sich das Durchführen von Ätzmitteln in Substanz. Verwendet wurden frisch sterilisiertes Krotonöl und Terpentinöl sowie kristallisierte Chromsäure. In einem Falle wurde ein Fremdkörper in Gestalt eines nicht sterilisierten kleinen Drahtstückes in die Gehirnsubstanz versenkt. Dann wurden Versuche bei Tieren ausgeführt, bei denen ein steriler oder infizierter Tampon zwischen Dura und Innenfläche der Schädeldecke geschoben war. Ein Tier wurde einige Zeit in Chloroform-Narkose gehalten. Bei einem Tier endlich war eine Freilegung und Quetschung des Plexus brachialis vorgenommen worden.

Die Ergebnisse aller dieser operativen Eingriffe sollen bei Wiedergabe der Protokolle in den hauptsächlichsten Punkten und zusammen mit dem Ausfall der serologischen Untersuchungen für jedes Tier getrennt besprochen werden. Da sich aber bei der jeweiligen Gleichartigkeit der in einzelnen Gruppen zusammengestellten Versuche für die Beschreibung der zugehörigen pathologisch-histologischen Veränderungen vielfache Wiederholungen ergeben würden, so stelle ich, um die ganzen Ausführungen einheitlicher und übersichtlicher gestalten zu können, die pathologisch-anatomischen Befunde in einem besonderen Kapitel zusammen und lasse sie den Versuchsprotokollen vorausgehen. Es finden sich dort auch die nötigen Hinweise auf die am Schlusse beigefügten Abbildungen auf Tafel I—VII, von denen ich aus der grossen Zahl meiner Präparate die instruktivsten und die für die Reproduktion am geeignetst erscheinenden ausgewählt habe.

Es bleibt noch kurz hinzuzufügen, dass von den zahlreichen Untersuchungen 25 für die Verarbeitung verwertbare Experimente an 23 Tieren mit insgesamt 48 Einzelversuchen herangezogen worden sind. Die Tiere blieben 3 bis 71 Tage am Leben, etwa 15 Tiere wurden getötet, der Rest ging innerhalb der angegebenen Zeit an den Folgen der zerebralen Veränderungen zugrunde.

Bei der engen Fühlung, die ich dank dem liebenswürdigen Entgegenkommen von Herrn Professor Abderhalden mit dem physiologischen Institut dauernd halten durfte, erübrigt es sich wohl zu erwähnen, dass ich mich bei meinen Untersuchungen peinlichst an die dort mafsgebenden Forderungen hielt und mir stets Rat und Aufklärung erbitten konnte.[1]) Die Untersuchungstechnik hat sich ja im Laufe der

[1]) Herr Prof. Abderhalden hatte die grosse Liebenswürdigkeit, mich in seinem Institut persönlich in die Technik des Dialysierverfahrens einzuführen. Es drängt mich, Herrn Prof. Abderhalden sowohl dafür, wie auch für die gütige Unterstützung, die ich dauernd von seiner Seite erfahren habe, auch an dieser Stelle meinen ganz ergebensten Dank auszusprechen.

Zeit auf Grund praktischer Erfahrungen in dem einen und andern Punkte nicht unerheblich verändert. Insbesondere sind die Vorschriften für die Zubereitung der Organe noch präziser formuliert und zum Teil verschärft worden. Ich kann natürlich an dieser Stelle nicht auf eine ausführlichere Schilderung der Untersuchungstechnik eingehen und verweise deshalb zur Orientierung auf deren übersichtliche Darstellung in Abderhaldens 3. Auflage seiner Abwehrfermente. Ich möchte hier nur auf wenige für die Beurteilung meiner Untersuchungen wichtige Fragen und Punkte zu sprechen kommen, wie sie sich mir im Laufe meiner Arbeit da und dort als methodologisch beachtenswert ergeben haben.

Als Dialysiermembranen kamen wie wohl jetzt überall die von Schleicher & Schüll in Düren hergestellten Diffusionshülsen und zwar Schlauchart Nr. 579 A zur Verwendung. Die Eichung der Dialysierschläuche auf Eiweissdurchlässigkeit und gleichmäfsige Permeabilität für Eiweissabbaustufen wurde von mir selbst vorgenommen, wobei Herr Professor Abderhalden wiederholt die grosse Güte hatte, das Resultat der Biuret- bzw. Ninhydrinreaktion persönlich zu prüfen und die unbrauchbaren Hülsen sofort auszuschalten, so dass ich zu jeder Zeit im Besitze zuverlässigen Materials war. Ich kann natürlich hier nicht alle Details der Prüfung eingehend erörtern. Abderhalden hat sie alle wiederholt in anschaulichster Weise geschildert. Nur möchte ich nicht versäumen, auch an dieser Stelle wiederum darauf hinzuweisen, dass der Erfolg des Dialysierverfahrens in erster Linie von der Zuverlässigkeit der Hülsen abhängig ist. Bei der Kontrolle kann man nicht streng genug vorgehen. Die von der Firma Schöps in Halle gelieferten nach der Vorschrift Abderhaldens geeichten Hülsen schützen ja zu Beginn vor der Anwendung unzuverlässigen Materials. Es wird aber jeder Untersucher über kurz oder lang trotzdem gezwungen sein, die Nachprüfung selbst vorzunehmen, entsprechend der Vorschrift Abderhaldens, dass die Schläuche zweckmäfsig etwa alle vier Wochen einer Kontrolle unterzogen werden. Speziell in der letzten Zeit, wo die Nachfrage nach Hülsenmaterial ausserordentlich gestiegen ist, liefert die Firma Schleicher & Schüll Hülsen, unter denen sich nicht selten bis zu 50 % unbrauchbare Schläuche befinden. Auch die weitere Behandlung der Hülsen erfordert, will man nicht unangenehme Überraschungen erleben, grösste Sorgfalt. Schon das wiederholte Anfassen mit stark gerillten Pinzetten kann die Membran so schädigen, dass fehlerhafte Resultate die unausbleibliche Folge sind. Auch beim Auswaschen ist neben äusserster Gründlichkeit weitgehendste Schonung am Platze. Der eingeleitete Wasserstrahl sei nicht zu intensiv, da Dehiszenzen am Boden der Hülsen bei derartiger Misshandlung entstehen können. Schon Schlimpert hat darauf hingewiesen, dass er bei einigen seiner Schläuche Defekte in Form einer schlitzförmigen Öffnung am Boden gefunden hat, die bei oberflächlicher Besichtigung der Beobachtung sich leicht entzogen. Die Durchlässigkeit

dokumentierte sich meist erst, wenn man den oberen Teil der Hülse abklemmte und auf die untenstehende Flüssigkeitssäule einen leichten Druck ausübte. Bisweilen traten dann grosse Tropfen von Wasser bzw. von Serum aus. Ich habe es mir zur Regel gemacht, nach peinlichster Reinigung der Hülsen, wobei man sich zum Schluss zweckmäfsig unter intensivster Beleuchtung ev. mit dem Reflektor davon überzeugt, dass an der Innenwand der Membran nirgends mehr eine Spur von Substrat klebt, die Schläuche über Nacht in stark strömendem Wasser spielen zu lassen und dann erst genau 30 Sekunden lang in kochendem Wasser zu halten.

Ganz besonderen Wert legte ich auf eine einwandfreie Gewinnung des zum Versuch notwendigen Serums. Um ein an dialysierbaren, mit Ninhydrin unter Farbstoffbildung reagierenden, Substanzen möglichst armes Serum zu erhalten, wurde das Blut bei allen Patienten stets morgens vollkommen nüchtern entnommen, was sich ja bei klinischen Patienten ohne Schwierigkeit durchführen lässt. Bei den Versuchstieren schickte ich, um ein möglichst chylusfreies Serum zu gewinnen, der Blutentnahme eine 16 stündige Karenzzeit voraus. Beim Menschen erfolgte die Punktion an der gestauten Kubitalvene, beim Kaninchen wurde die Arteria carotis communis einer Seite freigelegt, temporär herzwärts abgeklemmt, peripher ligiert, dazwischen inzidiert und in das Arterienrohr eine passende Kanüle vorgeschoben und fixiert. Nach Abnahme der Klemmen erhielt man im Strahl jeweils reichliche Mengen von Blut. Die zweite Blutentnahme erfolgte, wenn es gleichzeitig die letzte war, aus der Karotis der Gegenseite, sonst aus der Vena jugularis oder der Arteria femoralis. Die Tiere überstanden selbst doppelseitige Karotisunterbindungen erstaunlich gut und schienen mehr unter dem relativ erheblichen Blutverlust, als unter der Zirkulationsänderung zu leiden. Um aber von vornherein dem Einwand zu begegnen, es könnte bei Ligatur der Karotis communis allein schon die einseitige plötzliche Unterbrechung der arteriellen Blutzufuhr zum Kopfe der Versuchstiere eine so erhebliche Zirkulationsstörung im Bereiche des Gehirnes herbeiführen, dass diese an und für sich schon genügte, um Zustandsänderungen der nervösen Elemente auszulösen und dadurch das Auftreten von spezifischen Fermenten im Plasma zu veranlassen, habe ich bei einem Tier, das im Vorversuch keines der seinem Serum vorgelegten Nervensubstrate angegriffen hatte, einen entsprechenden Hauptversuch angesetzt. Es war hier, wie in allen anderen Fällen, die eine Carotis communis unterbunden worden. Am 10. Tage nach der Ligatur wurde sein Serum wiederum mit den gleichen im Vorversuch verwendeten Organen zusammengebracht. Es zeigte sich aber auch jetzt keine Spur von Abbau des Substrates. Bei einem meiner Tiere fand ich auch ganz zufällig eine Erklärung für das Ausbleiben irgendwelcher Störungen nach einseitiger Karotisligatur. Bei der Freilegung der grossen Halsgefässe zum Zwecke der zweiten Blutentnahme am 4. Tage nach dem ersten Aderlass, zeigte es sich nämlich in schöner Weise, dass die

Carotis communis der Gegenseite oberhalb der früheren Ligaturstelle nahezu in normaler Weise Blut führte. Diese zweckmäfsige Selbstkorrektion des Kreislaufes war einfach dadurch herbeigeführt, dass eine von der Gegenseite herüberführende Kollaterale die Karotis oberhalb der Unterbrechungsstelle speiste.

Die Punktionsnadeln, bzw. die im Tierversuch verwendeten stumpfen Kanülen waren jeweils nach gründlichster Reinigung im Thermostaten trocken sterilisiert. Niemals lasse man sich auf sogenannte Schnelltrocknungsmethoden, wie Spülungen mit Alkohol und Äther, ein. Zu leicht bleiben Wasserreste zurück, die dann zur Hämolyse führen. Auch scheint der Äther als solcher direkt hämolysefördernd zu wirken. Man kann beobachten, dass Blut selbst bei vollkommen spontaner Gerinnung und Auspressung des Serums fast regelmäfsig Hämolyse aufweist, wenn es in Zentrifugiergläsern oder Kölbchen aufgefangen war, die in Ermangelung eines Trockensterilisators oder, wenn die Zeit drängte, mit Alkohol-Äther »wasserfrei« gemacht worden waren. Alle Regeln der objektiven wie subjektiven Asepsis wurden streng befolgt und überhaupt nur trocken sterilisierte Utensilien (Reagensgläser, Kölbchen etc.) zu allen Prozeduren verwendet. Das Blut wurde stets in weiten sterilen Zentrifugiergläsern aufgefangen und mit sterilem Wattebausch verschlossen an einem vor Erschütterung möglichst geschützten Orte bei Zimmertemperatur der Spontangerinnung überlassen. Ich führe diesen letzteren Punkt deshalb kurz an, weil bei zwei Blutproben, die bereits vollständig einwandfreies Serum abgesetzt hatten, Hämolyse eintrat, nachdem ich die beiden Röhrchen, die den Blutkuchen am Boden und das darüber geschichtete Serum noch enthielten, auf den Tisch gestellt hatte, auf den die im Gange befindliche elektrische Zentrifuge aufmontiert war. Ich vermute, dass die intensiven in der Zeiteinheit überaus zahlreichen, den Röhrchen mitgeteilten Stösse genügten, um die Hämolyse eintreten zu lassen.

Während in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle sich nach 5 bis 6 Stunden genügend Serum ausgepresst hatte, blieb doch immer ein gewisser kleiner Prozentsatz übrig, bei dem der Blutkuchen so an der Glaswand haftete, dass es selbst bei langem Zentrifugieren nicht gelang, Serum in wünschenswerter Menge zu erhalten. Man befand sich in solchen Fällen stets in einem gewissen Dilemma, denn Abderhalden hat ja wiederholt darauf hingewiesen, dass von jeder Maßnahme, die die Beschleunigung des Absetzens des Serums zum Zweck hat, unbedingt abzusehen sei. Wie ernst dieser Rat zu nehmen ist, zeigte sich denn auch recht deutlich, indem man bei mehreren dieser Fälle durch die trotzdem vorgenommene vorsichtigste Umstechung des Blutkuchens deutliche Hämolyse auslöste, so dass die Seren unweigerlich verworfen werden mussten. Der Versuch wurde meist 6 bis 7 Stunden nach der Blutentnahme angesetzt, so dass nie zu altes Serum zur Verwendung kam. Stets wurde das Serum zweimal je 10 Minuten zentrifugiert und durch Abpipettieren über einem Spiegel abgehoben.

Grösste Sorgfalt wurde auf die Gewinnung und einwandfreie Darstellung der Substrate verwendet. Noch mehr wie bei anderen Organen muss bei Gehirnmaterial, bei dem sich autolytische und andere im Verlauf konsumierender Krankheiten auftretende, die Qualität der Substrate erheblich verändernde Prozesse rasch und häufig einstellen, darauf Rücksicht genommen werden, woher das zu verarbeitende Material stammt. Schon Abderhalden und Andere, neuerdings besonders Bundschuh und Römer, haben darauf hingewiesen, dass aus der Missachtung dieses Punktes eine einwandfreie Darstellung der Organe zum Zweck der Dialyse geradezu vereitelt und damit der ganze Erfolg der Untersuchung in Frage gestellt werden kann. Bei einem Material, das einer Leiche entstammt, bei der die Autolyse der Organe infolge der spät vorgenommenen Autopsie, oder bei langdauernder ausgesprochener Agonie noch intra vitam eingetreten ist, gelingt es z. B. selbst bei stunden- und tagelangem Kochen entweder gar nicht, alle mit Ninhydrin reagierenden Stoffe zu entfernen, oder aber das unmittelbar vor der Reaktion geprüfte und «einwandfrei» befundene Organ liefert bei ein und demselben Versuch in den Kontrollen widersprechende Resultate. Aus diesen Gründen sind, wenn man auf Leichenorgane angewiesen ist, und nicht gerade der Kadaver eines Verunglückten zur Verfügung steht, alle Organe von Spätautopsien, besonders aber von Patienten, die mit allgemeinen Infektionskrankheiten, vor allen Dingen mit Tuberkulose behaftet waren, unbedingt zu verwerfen. Aber noch ein weiterer Punkt ist bei Auswahl des Materials zu berücksichtigen. Das zu verwendende Organ muss, falls die Untersuchung nicht ganz besonderen Zwecken dienen soll, vollkommen normal sein, bzw. es muss, wenn sich überhaupt die Resultate verschiedener Forscher vergleichen lassen sollen, jedesmal darüber ein Vermerk gefordert werden, woher das betreffende Organ stammt und in welchem morphologischen Zustande es sich zu Beginn der Verarbeitung befunden hat. Leider ist dieser Forderung in einer grossen Zahl der bisherigen Publikationen nicht entsprochen worden, obwohl Lampé und Papazolu, sowie Fuchs uns gezeigt haben, wie different die Resultate sein können, je nachdem man z. B. einem Basedow-Serum normale oder Basedow-Schilddrüse vorsetzt. Es ergab sich nämlich — ein eklatanter Beweis zugleich für die weitgehende Spezifität der Abwehrfermente — dass bei Basedow die normale Schilddrüse nicht angegriffen wird, während die Basedow-Schilddrüse jedesmal Abbau aufwies. Ähnlich verhielt sich das Serum von Nephritikern und Diabetikern gegenüber den normalen bzw. erkrankten Organen. Was aber für diese letzteren gilt, hat im Prinzip sicher auch für andere Organe Geltung. Kein Wunder also, wenn bei Missachtung dieses Punktes verschiedene Untersucher auch bei sonst einwandfreier Methodik zu den widersprechendsten Resultaten gelangten. Man muss eventl. in Erwägung ziehen, ob nicht auch bei gewissen Erkrankungen des Gehirns, das doch ein funktionell wie genetisch weitgehend differenziertes Organ darstellt, die spezifischen

Zellelemente eine derartige Veränderung erfahren, dass sie in ihrem chemischen Aufbau von ihrer unter physiologischen Verhältnissen gegebenen Konstitution so erheblich abweichen, dass die auf diesen Ausnahmezustand eingestellten Fermente das normale Organ nicht anzugreifen imstande sind.

Um alle diese vielfachen Schwierigkeiten in der Beschaffung einwandfreien Materials zu umgehen und vor allen Dingen, um bei der Verarbeitung kleiner und schwer zu erlangender, weil viel begehrter Organe jederzeit in der Lage zu sein, überhaupt das nötige Material zu erhalten, konnte man daran denken, statt der von Menschen stammenden Organe entsprechende Tierorgane zu verwenden, natürlich immer nur unter der Voraussetzung, dass zu ganz besonderen Zwecken nicht spezifisch veränderte Organe zur Verwendung gelangen sollten. Dadurch würde für die ganze Methode schon eine gewisse Erleichterung gegeben sein. Abderhalden hat in seinen Abwehrfermenten auf diese Modifikation des Verfahrens schon hingewiesen und auch bereits gezeigt, dass ein derartiger Ersatz möglich ist. Schon bei seinen ersten Untersuchungen konnte er mitteilen, dass man bei Feststellung der Schwangerschaft statt der Menschenplazenta Tierplazenta mit Erfolg verwenden kann und umgekehrt. Auch Versuche mit anderen Organen fielen zur Zufriedenheit aus. Zu ähnlichen Resultaten gelangten Schlimpert und Issel, die zeigten, dass Schwangerenserum neben der menschlichen Plazenta regelmäfsig auch Plazentamaterial von Pferd und Schaf abbaute und umgekehrt. Auch v. Hippel und Fuchs berichten über ähnliche günstige Erfahrungen. Wenn auch die Beschaffung des nötigen Substrates beim menschlichen Gehirn mit Rücksicht auf das grosse Volumen des Organes und bei der ausserordentlich grossen Liberalität des Direktors des hiesigen pathologischen Institutes, Herrn Geheimrat Benekes, für mich auf keinerlei Schwierigkeiten stiess, so schien mir, ganz abgesehen davon, dass bei tierexperimentellen Untersuchungen die Herstellung des nötigen Materials sich wenig ausgiebig, dafür aber recht kostspielig gestaltet, die Entscheidung der Frage doch interessant genug, ob auch für das Nervensystem bzw. seine einzelnen Abschnitte das Gesetz von der Nichtspezifität der Art, wie bei anderen Organen, Geltung habe oder nicht. Ich werde bei Besprechung der einzelnen Versuche auf alle hierbei zu erörternden Punkte noch ausführlich einzugehen haben und will hier nur kurz vorausschicken, dass neben menschlichen Substraten in allen Versuchen auch tierische Organe zur Verwendung kamen. Es standen mir insgesamt zur Verfügung, neben Grosshirn, Kleinhirn, peripherem Nerv, Muskel, Schilddrüse, Hoden und Karzinom vom Mensch, Grosshirn, Kleinhirn, Nerv, Muskel und Leber vom Kaninchen, Grosshirn und Kleinhirn vom Kalb, Grosshirn und Thymus vom Schwein und endlich Grosshirn, Kleinhirn und Nerv vom Hund. Die Tierorgane stammten durchweg von gesunden Tieren, wie ich mich jedesmal auf Grund der an die Gehirnentnahme angeschlossenen Autopsie überzeugen konnte.

Die zu den Versuchen verwendeten menschlichen Organe waren dagegen Leichen entnommen, bei denen intra vitam Epityphlitis und Pneumonie vorgelegen hatte. Die Entblutung bzw. weitere Zubereitung der Organe gestaltete sich ganz so, wie sie hier im physiologischen Institut durchgeführt wird. Das Gehirn wurde zunächst von den grossen Gefässen vollständig befreit, indem man die Pia mater und die Plexus sorgfältig aus allen Buchten und Nischen herauszog. Die ganze, in grössere Stücke zerteilte Masse wurde nach Ausschaltung der Stammganglien — es kamen nur die peripheren Teile, aber Rinde + Marksubstanz zur Verwendung — durch den Wolf getrieben und nun solange gewässert, bis das Abwasser vollständig klar, und das Gewebe, abgesehen von dem ihm in der Rinde durch das Pigment gegebenen bräunlichen Ton, schneeweiss geworden war. Dann wurde das ganze Haché in ein grobes Koliertuch gebracht und ein bis zwei Stunden unter einem Wasserhahn so fest gebunden, dass sich die einzelnen Partikel in lebhaftem Wirbelspiel ununterbrochen tummelten. Ein zweiter Teil der Gehirnsubstrate wurde durch wiederholtes Durchtreiben durch die Poren und Maschen eines Koliertuches zu einem ganz feinen Brei verarbeitet. Beim Wässern dieser Massen war grosse Vorsicht geboten, wollte man nicht mit ganz enormen Substanzverlusten arbeiten. Es erwies sich deshalb bei dieser Art der Präparation als durchaus notwendig, die jedesmalige Aufschwemmung im Spülwasser mit Hülfe einer grossen Vierliterzentrifuge wiederholt zu sedimentieren, das Deckwasser zu dekantieren, wiederum von neuem zu wässern, zu zentrifugieren usw. usw. Es war eine mühevolle und zeitraubende Arbeit, bis man zum Schluss endlich ein in Rücksicht auf das Ausgangsmaterial an Quantität höchst geringes, dafür aber allerdings durchweg schneeweisses, homogenes, aus feinsten Gewebepartikelchen bestehendes Substrat erübrigt hatte, das wohl auch den strengsten Anforderungen an Blutfreiheit genügen musste.

Das auf die eine oder andere Weise sorgfältig präparierte Organ wurde nun in die hundertfache Menge kochenden Wassers, dem pro Liter 5 Tropfen Eisessig zugesetzt waren, gegeben und solange gekocht, ausgewaschen und wieder gekocht, bis die Ninhydrinreaktion im Kochwasser vollständig negativ ausfiel. Dieses Resultat war regelmäfsig nach sechsmaligem Kochen erreicht. Die Organe wurden dann wie üblich in steriler Flasche unter Toluol und mit Chloroformzusatz kühl aufbewahrt. In Übereinstimmung mit vielen anderen Untersuchern hielten sich auch meine Organe vom Tage der Präparation an bis zum Abschluss dieser Untersuchungen, also während fünf bis sechs Monaten, absolut einwandfrei. Es ist mir nie vorgekommen, dass lege artis hergestellte und vorschriftsmäfsig aufbewahrte Organe bei der unmittelbar vor jedem Versuch prinzipiell vorgenommenen Organkontrolle auch nur einmal eine positive Ninhydrinreaktion gegeben hätten. Ich schreibe diese gute Haltbarkeit der Organe neben der sorgfältigen Auswahl des Ausgangsmaterials und der zuverlässigen erstmaligen Präparation in erster Linie dem absolut aseptischen Arbeiten zu. Es könnte kleinlich erscheinen.

auch hier wiederum auf eine anscheinend harmlose Fehlerquelle hinzuweisen, hätte uns Abderhalden nicht gelehrt und an vielen Beispielen illustriert, wie gerade bei der Dialysiermethode die kleinsten Ursachen grösste Wirkungen haben können. Darum möchte ich nicht verfehlen, davor zu warnen, mit in Sodalösung sterilisierten Pinzetten ohne weiteres die zum Versuch nötige Organmenge dem Standglase zu entnehmen. Es ist dringend zu raten, entweder eine trocken sterilisierte reine Pinzette zu verwenden, oder jene zuerst durch Abspülen mit sterilem destilliertem Wasser von der anhaftenden Sodalösung zu befreien, denn durch wiederholtes Eingehen in das die Substrate enthaltende Kochwasser kann mit der Zeit von dem letzteren soviel Alkali aufgenommen werden, dass seine Reaktion sich ändert. Das Gewebe selbst könnte aber dann ebenfalls einen Teil der auf diese Weise ihm zugetragenen OH-Ionen beherbergen, bzw. solche in den aus ihm nie völlig entfernbaren Wasserresten mitführen, im Versuche an das Destillat abgeben, und so event. eine unter normalen Bedingungen positiv ausfallende Reaktion negativ werden lassen. Untersuchungen von Halle, Löwenstein und Pribram haben nämlich gezeigt, dass einerseits das Triketoninhydenhydrat nicht nur mit Eiweiss und dessen Abbaustufen sowie mit anderen Verbindungen, wie z. B. Zucker, unter besonderen Bedingungen reagiert, sondern andererseits im Ablauf seiner Reaktion auch ausserordentlich leicht beeinflusst, bzw. jener vollkommen vereitelt wird durch die Anwesenheit von Säuren und Alkalien.

Da von dem wiederholt durch das Koliertuch getriebenen und somit weitgehendst zerkleinerten Gehirnmaterial schon während der Verarbeitung selbst eine ganz gewaltige Menge von Fettsubstanzen an das Wasser abgegeben worden war, musste der Gedanke naheliegen, dass sich bei diesem Material eine Extraktion mit Tetrachlorkohlenstoff event. erübrigen würde. Einer Anregung Professor Abderhaldens folgend habe ich versucht, auf experimentellem Wege diese Frage zu prüfen. Es wurde zwei Kaninchen je $^1/_2$ ccm in physiologischer Kochsalzlösung emulgiertes Menschengrosshirn unter die Bauchhaut gespritzt, nachdem vorher festgestellt war, dass das Serum dieser Tiere keine auf Gehirnsubstrat eingestellte Fermente enthielt. Nach 4 und 10 Tagen wurde diesen Tieren wieder Blut entnommen und sowohl zusammen mit diesem lediglich mechanisch als auch mit im Soxhlet bereits entfettetem Substrat gleichzeitig der Dialyse unterworfen. Der Reaktionsausfall war eindeutig. Die Dialysate der Hülsen, die Serum mit im Soxhlet entfettetem Organ enthielten, ergaben eine stark positive Reaktion, bei den Hülsen dagegen, die mit dem anderen Material beschickt waren, war die Ninhydrinreaktion negativ geblieben. Es ergab sich also aus diesem Versuch ohne weiteres, dass diese auf rein mechanischem Wege vor sich gegangene, an und für sich weitgehende Entfettung allein nicht genügt, und dass auch ein auf diese Weise präpariertes Organ unbedingt noch im Soxhlet mit Tetrachlorkohlenstoff extrahiert werden muss. Im übrigen zeigte sich im Laufe meiner späteren Versuche, bei denen sehr häufig die beiden verschiedenen Substrate gleichzeitig nebeneinander zur Verwen-

dung kamen, dass sie punkto Qualität und Zuverlässigkeit alle Anforderungen gleichmäßig erfüllten. Es kam in keinem Falle vor, dass gleichzeitig einmal das eine positiv, das andere negativ reagiert hätte oder umgekehrt. Differenzen ergaben sich nur insofern, als das minutiös zerkleinerte Organ beim Einfüllen in die Hülsen und vor allen Dingen nach beendetem Versuch bei Reinigung der Schläuche weit mehr Aufmerksamkeit und Sorgfalt erforderte, und man bisweilen auf kleine zurückgebliebene Reste nur bei gründlicher Absuchung unter intensivster Beleuchtung aufmerksam wurde. Wenn sich auch, wie die Kontrollversuche in ihrem Ausfall lehrten, die von anderer Seite gehegte Befürchtung als unbegründet erwies, es möchten durch die energische Traktierung des Gehirns alle spezifischen Zellelemente zu Verlust gehen, und sich schliesslich ein in der Hauptsache nur aus Gliagewebe zusammensetzender indifferenter Rückstand gewinnen lassen, so möchte ich doch, mit Rücksicht auf die Umständlichkeit der Darstellung und die in der Subtilität des fertigen Substrates gelegenen möglichen Gefahren, meinerseits die Anwendung der Pressmethoden nicht sehr empfehlen; um so weniger, als sich auch bei dem nicht so weitgehend zerkleinerten Material vollkommen einwandfreie Resultate erzielen lassen. Auch bei der Darstellung der übrigen Organe, wie Schilddrüse, Leber, Muskel, Thymus etc. hatte ich nicht mit besonderen Schwierigkeiten zu kämpfen. Die Qualität des Hallenser Wassers mit seinem relativ hohen Mineralgehalt gibt die Möglichkeit, auch ohne Verwendung der zu diesen Zwecken von Schlimpert und Hendry vorgeschlagenen 0,9 %igen physiologischen Kochsalzlösung bei genügender Gründlichkeit die Organe vollkommen blutfrei zu waschen. Auch die von Goudsmit empfohlene Behandlung mit $^1/_2$ %iger Wasserstoffsuperoxydlösung hatte ich keine Veranlassung zu verwenden, um so weniger, als ich diese Methode, die doch nur «eine Bleichung» des Gewebes und damit eine Selbsttäuschung, weil keine Entblutung desselben besorgt, nicht für ganz unbedenklich halten möchte. Auch Abderhalden warnt übrigens ausdrücklich vor derartigen «Entfärbungsmitteln», bei deren Anwendung wir uns ja gerade des Vorteils begeben, den Blutgehalt eines ungenügend vorbehandelten Organes an seiner persistierenden Rot- bzw. Braunfärbung erkennen zu können. Besonderen Wert legte ich, nachdem die Organe auf Abwesenheit von auskochbaren, mit Ninhydrin positiv reagierenden Substanzen geprüft und einwandfrei befunden worden waren, auf die Einstellung dieser Organe. Denn vielfache Versuche haben gezeigt, dass auch Substrat, das die Bedingungen im Kochwasser absolut erfüllt, bisweilen zu zweifellos unspezifischen Reaktionen führt. In den meisten Fällen wird wohl sein Blutgehalt die Ursache dieser Versager sein. Vielleicht spielt auch, worauf Abderhalden neuerdings hinweist, dabei der Gehalt an Lymphe eine gewisse Rolle. Aus diesen Gründen muss man unbedingt fordern, dass jedes Organ, bevor es zum eigentlichen Versuch verwendet werden darf, geeicht wird. Zu diesem Zwecke liess ich bei Untersuchungen der Sera z. B. Karzinomatöser und Tuberkulöser stets mehrere der präparierten Gehirnsubstrate im Versuch mitlaufen. Hier, wie in

grösseren Parallelversuchsserien von Menschen- und Tierseris, gesunder und kranker Individuen bzw. Tiere, zeigte es sich immer wieder, dass die Substrate den an sie gestellten Anforderungen in jeder Weise genügten. Am besten demonstriert wurde die Blutfreiheit der verwendeten Substrate aber durch Versuche mit Seris von Menschen und Kaninchen, bei denen entweder ein mit stärkerer Blutung verbundener operativer Eingriff vorausgegangen bzw. künstlich ein Hämatom erzeugt worden war, die also in ihrem Plasma sicher Abwehrfermente gegen Elemente der roten Blutkörperchen führten und einen event. Blutgehalt der Organe durch einen positiven Reaktionsausfall unbedingt anzeigen mussten.

Ich glaube, man kann nicht häufig genug auf die Wichtigkeit derartiger unerlässlicher Vorversuche hinweisen, wenn anders man in jedem Stadium seiner Untersuchung die Gewissheit haben will, dass man mit einwandfreiem Material arbeitet. Überhaupt spielt ja die dauernde gewissenhafte Selbstkontrolle und vorurteilsfreie rigorose Kritik der eigenen Technik eine fast ausschlaggebende Rolle bei allen diesen Untersuchungen. Gerade in der allerletzten Zeit hat Abderhalden wiederum an Hand einer grossen Serie von Untersuchungen, bei denen neben bluthaltigen vollkommen blutfreie Organe von Pferden und Rindern zur Verwendung kamen, in eindeutigster Weise gezeigt, wie absolut zuverlässig die Resultate seiner Methoden in der Hand des Geübten, sie Beherrschenden sind, wie aber andererseits schon allein ungenügend vorbereitete, vor allen Dingen aber bluthaltige Organe zu geradezu verwirrenden, weil paradoxen Ergebnissen führen müssen. Fehlresultate wechseln dann wahllos mit richtigen ab, je nachdem gerade das verwendete Serum auf Blutkörperchen eingestellte Abwehrfermente enthält oder nicht.

Aus diesen und ähnlichen Gründen ist es weiter auch unerlässlich, dass man bei allen Versuchen sogenannte Kontrollen mitgehen lässt. Wie ein Blick in die bisherige Literatur lehrt, ist gegen diese Forderung teils in völliger Verkennung des Sinnes und Wesens der Methode schon vielfach verstossen worden. So wird da und dort, um nur ein Beispiel aufzuführen, angegeben, dass man sich durch regelmäfsigen negativen Ausfall der Ninhydrinreaktion im Dialysat «Organ + Aq. dest.» von der Güte des verwendeten Substrates einwandfrei überzeugt habe. Diese Kontrolle besagt natürlich gar nichts, vorausgesetzt, dass sie, wie von vielen Untersuchern geschehen, so angesetzt wird, dass dabei die gleiche Organmenge wie in den übrigen Hülsen zur Verwendung kommt. Ein Organ, das bei einer derartigen Wahl der Versuchsanordnung, also schon ganz allein an eine Aussenflüssigkeit von 20 ccm Wasser, soviel dialysable Stoffe abgibt, dass dadurch die Ninhydrinreaktion positiv ausfällt, müsste in der Tat recht mangelhaft vorbereitet sein! Aus diesen Gesichtspunkten heraus hat Abderhalden neuerdings vorgeschlagen, diese Kontrolle wie folgt auszuführen. Es wird von dem auf seine Zuverlässigkeit zu prüfenden Organ die 5- bis

10fache Quantität der sonst zum Versuch verwendeten Menge in die Hülse gegeben, 5 ccm destilliertes Wasser hinzugefügt und 16 Stunden lang gegen 20 ccm destillierten Wassers im Thermostaten dialysiert. Das ganze Dialysat wird dann auf dem Wasserbad auf 5 ccm eingeengt und schliesslich dieser Rest mit 1 ccm 1%iger Ninhydrinlösung wie üblich eine Minute lang gekocht. Entsprechend den Erfahrungen Abderhaldens habe ich bei meinem auf diese Weise zu Beginn meiner Versuche geprüften Gehirnsubstrat niemals eine positive Reaktion erhalten, obwohl im gleichen Versuch mit dem Dialysat von Serum eines Patienten mit Hirnabszess + Organ ein deutlicher Abbau in Erscheinung trat. Diese immerhin etwas umständlichere Kontrolle wurde natürlich nicht bei jedem Versuch wiederholt, da ja zu allen folgenden Versuchen stets nicht nur dasselbe Substrat zur Verwendung kam, sondern auch dauernd eine Organkontrolle durch die Art der Anordnung des Versuches gegeben war. Jene Methode diente vielmehr nur zur anfänglichen Orientierung über die Güte des Materials.

Auch die sogenannte Summationskontrolle, wie sie z. B. von Frank und Rosenthal beschrieben wird, scheint mir gegen die Grundlage der Dialysiermethode zu verstossen; denn die Verwendung einer zweiten Hülse, die das Organ und — wenn ich die Untersucher recht verstehe — doch wohl auch destilliertes Wasser (1,5 ccm?) enthält, bedeutet eine Verschiebung der für den Versuch genau vorgeschriebenen und im Verhältnis zur Ninhydrinquantität exakt abgepassten Flüssigkeitsmenge. Damit muss sich aber auch die Konzentration der dialysablen bzw. dialysierten Stoffe ändern, und es könnte event. eine bei Anwendung gleicher Konzentrationsverhältnisse die ungenügende Vorbereitung des Organs vielleicht anzeigende, schwach positiv ausfallende Reaktion negativ bleiben. Es wäre aber damit für den Fall, dass der Untersucher sich nur immer auf diese eine, wie wir gesehen haben ungenügende Organkontrolle verlässt, eine fatale Fehlerquelle gegeben und ich kann deshalb mit Frank und Rosenthal nicht übereinstimmen, wenn sie die Zuverlässigkeit ihrer Summationskontrolle folgendermafsen formulieren: Es «dürfte unsere Summationskontrolle bei negativem Ausfall der Ninhydrinreaktion mit Gewissheit den Schluss zulassen, dass die im Versuch verwendeten Reagentien einwandfrei vorbehandelt sind». Im Prinzip liegen hier ganz die gleichen Verhältnisse vor wie bei der Einfüllung nasser, nicht genügend abgepresster Organe in die Hülsen. Auch hier kann die dadurch bewirkte Verdünnung des Serums zu falschen Resultaten führen.

Ich habe denn auch mit Rücksicht auf obige Überlegungen von der Anwendung dieser vielfach empfohlenen und sogar bisweilen als unerlässlich geforderten Summationskontrolle abgesehen, und mich neben der ab und zu vorgenommenen Verwendung von bei 60° innerhalb 30 Minuten inaktivierten Serums mit der in der zweckmäfsigen Versuchsanordnung allein schon gelegenen Organkontrolle begnügt. Einmal wurden bei reichlichem Serum in ein und demselben Versuch neben Organ, bei dem ein Abbau zu erwarten war, stets auch ein oder mehrere

solcher Substrate zur Dialyse angesetzt, auf die spezifisch eingestellte Fermente in dem betreffenden Serum voraussichtlich nicht zu erwarten waren. Vor allen Dingen wurde aber auch Wert darauf gelegt, regelmäfsig mehrere Versuche nebeneinander hergehen zu lassen, d. h. unter den vielen Organen jedes einzelne gleichzeitig mehreren Seris vorzusetzen. Aus dem Vergleich der dabei im Ausfall der Ninhydrinreaktion sich geltend machenden, von Fall zu Fall differierenden Wechselwirkung zwischen Organ und Serum, liess sich ausnahmslos in jeder derartigen Versuchsreihe neben der weitgehenden Spezifität der Abwehrfermente immer und immer wieder die Tauglichkeit der verwendeten Substrate in klarer und exakter Weise ohne weiteres ablesen. Ich füge, um einerseits die Übersichtlichkeit derartiger Versuchsserien und ihre grossen Vorzüge für eine sichere fortlaufende Organkontrolle anschaulich zu demonstieren, am Schlusse meiner Arbeit einige Tabellen bei, die sich von den im Text wiedergegebenen lediglich dadurch unterscheiden, dass in ihnen nicht die unter den gleichen Gesichtspunkten, sondern nur die jeweils gleichzeitig, d. h. mit ein und demselben Organ angestellten Versuche zusammengeordnet sind.

Diese Art von Organkontrolle erscheint mir, weil sie sich in den Gang der Untersuchung zwanglos einfügt und durchaus zuverlässig ist, nicht nur ausserordentlich zweckmäfsig, sondern ich glaube, ihre Übung und der Ausweis darüber muss von jedem Untersucher, der Anspruch auf Anerkennung seiner Resultate erhebt, geradezu gefordert werden. Eine ausführliche Veröffentlichung der jeweiligen Versuchsprotokolle dürfte hierüber am besten Aufschluss geben und gleichzeitig auch den Leser über manch andere für die Beurteilung oder event. Nachprüfung wichtige Punkte in wünschenswerter Weise unterrichten. Es liegt ja auf der Hand, dass Untersuchungen, die beim Fehlen derartiger Organkontrollen jedesmal mit den gleichen ungenügend vorbereiteten Substraten ausgeführt werden, ohne einen einzigen Versager zu scheinbar ganz spezifischen Reaktionen führen können, d. h. stets einen Abbau zeigen, wenn man diese Organe nur immer für ein und dieselbe Fragestellung verwendet, z. B. also Plazentagewebe immer nur Schwangerenseris vorsetzt. Es ist kein Zweifel mehr darüber, dass manche Untersuchungsreihe mit «guten» Resultaten an diesem Fehler krankt. Endlich möchte ich nur noch kurz erwähnen, dass ich natürlich in jedem einzelnen Versuch die absolut unerlässliche Kontrolle «Serum allein» einschaltete und zwar so, dass entsprechend der Forderung Abderhaldens zuerst in die mit Gewebe beschickten Hülsen Serum gegeben und erst dann der Kontrollversuch angesetzt wurde.

### *b) Pathologisch-anatomische Befunde.*

Bezüglich der Untersuchungsmethoden möchte ich betonen, dass die Gehirne sofort nach dem Tode, oder wenn die Tiere über Nacht

im Stall eingegangen waren, spätestens am frühen Morgen entnommen und mit Rücksicht auf das relativ geringe Volumen des Organs in toto in 4 bis 10 %ige Formollösung eingelegt wurden. War die Fixierung nach wenigen Tagen schon soweit gediehen, dass man eine stärkere ungleichmäfsige Schrumpfung der die oft minutiösen Herde tragenden Schnittfläche nicht mehr zu befürchten hatte, so wurden jetzt meist Frontal- bzw. auch Sagittalschnitte möglichst durch die Mitte der Herde gelegt und die Teilstücke der weiteren Härtung und Fixierung überlassen. Eingebettet wurde in Paraffin. Da es sich in der Hauptsache nur darum handelte, Übersichtspräparate zu erhalten, und mit ihrer Hilfe zum Beleg der serologischen Resultate festzustellen, ob überhaupt degenerativ entzündliche Veränderungen in den betreffenden Gehirnteilen vorhanden waren oder nicht, so wurde von komplizierteren Fixierungs- und Färbungsmethoden Abstand genommen, um so mehr als das eingehende Studium und die ausführlichere Darstellung aller feineren histologischen Details als Folgezustände der hier in Betracht kommenden Läsionen schon von anderer Seite exakt geprüft und z. B. von Friedmann in einer umfangreichen Publikation mitgeteilt worden sind. Hämatoxylin-Eosinfärbungen, Tinktion nach van Gieson und Darstellung der Bakterien nach Gram führten vollkommen zum Ziel und liessen alle für unsere Zwecke erforderlichen Einzelheiten in klarer Weise erkennen. Davon sollen die auf Tafel IV bis VII beigefügten Mikrophotogramme Zeugnis ablegen. Da sich in einer ganzen Reihe von Fällen schon am makroskopischen Präparat Sitz und Ausdehnung des Krankheitsherdes in instruktivster Weise markierten, wurden eine Reihe derartiger Horizontalschnitte photographisch fixiert und der Arbeit beigegeben. Figur 4—11 stellen solche Präparate dar, von denen ich glaube, dass jedes einzelne selbst bei dieser schwachen Vergrösserung die Stelle der Läsion schon auf den ersten Blick erkennen lässt.

Makroskopische Befunde: Der Befund schwankte natürlich je nach dem Alter der einzelnen Herde innerhalb weiter Grenzen. Ich möchte aber gleich hier erwähnen, dass es nicht möglich war, mit dem unbewaffneten Auge irgendwelche für die Art der jeweils vorausgegangenen Läsion charakteristische Veränderungen zu unterscheiden, und dass somit also die drei verschiedenen Gattungen der aseptischen infektiösen und Ätzungsencephalitis sich nicht schon im makroskopischen Bilde zu erkennen gaben. Schon Friedmann hat in seiner soeben zitierten Arbeit auf diesen Punkt hingewiesen und betont, dass auch dem Kundigen die Unterscheidung dieser drei sehr differenten Prozesse ohne das Mikroskop kaum möglich ist. Es fand sich auch hier, ganz wie bei den Friedmannschen Fällen, regelmäfsig das Bild der roten Erweichung, wenn die Gehirne innerhalb der ersten Woche zur Sektion kamen. In der Peripherie der Herde waren meist grössere oder kleinere Blutpunkte zu finden, und die ganze Umgebung erwies sich als mehr oder weniger ödematös durchtränkt. Besonders in Fall 14 (Ätzungsencephalitis mit Terpentinöl), Fig. 8 der Tafel III, der am 8. Tag

obduziert wurde, war diese seröse Durchtränkung in ausgesprochener Weise vorhanden, und man erkennt noch an dem in der Fixierungsflüssigkeit doch schon erheblich geschrumpften Schnitte ganz deutlich, wie fast die ganze linke Hemisphäre eine beträchtliche Volumenzunahme erfahren hat, die in der Hauptsache wohl sicher auf Kosten der auch histologisch nachweisbaren Ödemisierung und Schwellung der Gewebe zu setzen ist. Im Falle 44 (Einbringen eines nicht sterilen Drahtstückes in das Grosshirn) liess sich allerdings der eitrige Charakter des Prozesses ohne weiteres schon auf der Schnittfläche feststellen, da sich hier eine richtige Abszesshöhle mit dickflüssigen gelbgrünlichen Eitermassen präsentierte, in deren Mitte der versenkte Fremdkörper eingebettet lag. Meist war die Dura mater an der Trepanationsstelle verwachsen und die Gefässe der weichen Hirnhaut mehr oder weniger stark gefüllt. Eine Trübung der Pia konnte ich eigentlich in keinem Falle feststellen, wie ja auch bei den überlebenden Tieren klinisch alle meningitischen Erscheinungen fehlten. Bei den Tieren, die einen zwischen Dura und Schädeldach eingeschobenen Tampon trugen, fand sich eine zirkumskripte tiefe Impression der darunter liegenden Gehirnoberfläche. Die Dura selbst war bei dem Gehirn mit sterilem Tampon nicht verändert, trug jedoch bei dem infizierten Tampon einen ca. linsengrossen gelben, etwas speckig erscheinenden zirkumskripten Eiterbelag an ihrer Oberfläche (s. Fig. 10, Tafel III). Eine Verlötung der Dura mit der Pia war aber an dieser Stelle nicht eingetreten.

Mikroskopischer Befund: Im Gegensatz zum makroskopischen Bilde liessen sich regelmäfsig die drei verschiedenen Formen von traumatischer Encephalitis auf Grund charakteristischer histologischer Veränderungen unschwer differenzieren. So zeigte sich nämlich, dass das aseptische Trauma (Kaninchen 11, 12, 25 und 41) im wesentlichen zu einer mit offenkundiger zentraler Nekrose einhergehenden schleichenden, in der Hauptsache interstitiellen Entzündung führt, welche die Tendenz hat, allmählich in einer Sklerosierung zu enden. Die Wirkung von in die Gehirnsubstanz eingebrachten Ätzmitteln (Kaninchen 13, 45 und 46) dagegen äussert sich in den ersten Tagen vorzüglich in einer stürmischen akuten Gewebsentzündung mit hauptsächlicher Beteiligung des Gefässapparates und ausgesprochenen Schwellungserscheinungen. Nach Einbringung infektiöser Stoffe entstanden typische Vereiterungen bzw. Abszessbildungen (Kaninchen 16, 17, 18, 19 und 40). Da es bei den meisten Versuchstieren einerseits wünschenswert war, nach dem operativen Eingriff mit der serologischen Untersuchung nicht allzu lange zu warten, und die Tiere andererseits nach gelungenem Dialysierversuch möglichst bald zur Autopsie kommen sollten, erscheint es ganz natürlich, dass die im histologischen Bilde sich uns präsentierenden Veränderungen fast ausnahmslos Anfangsstadien der drei verschiedenen Encephalitisgattungen darstellen. Mit Ausnahme von Kaninchen 40 (Streptokokkentier), das erst 71 Tage nach der Infektion dekapitiert wurde, überlebte kein Versuchstier den 14. Tag, so dass die im Folgenden,

wenigstens für die aseptische bzw. Ätzencephalitis gegebene Detailschilderung uns lediglich die Veränderungen dieser Frühperioden wiederzugeben imstande ist.

Bei den Fällen von aseptischer Wundencephalitis macht sich in erster Linie das Fehlen lebhafterer Gefässextravasation und intensiver Proliferation im Gewebe bemerkbar. Im Vordergrunde des Bildes stehen hier die nekrobiotischen Vorgänge. Im allgemeinen lassen sich drei verschieden charakterisierte Zonen unterscheiden. Im Zentrum des Herdes, also da, wo die das Trauma setzende Kanüle vorgedrungen war, fand sich eine gequetschte nekrotische, homogen und feinkörnig strukturierte schmalzonige Gehirnpartie, durchsetzt von ergossenem Blut. Peripher von diesem Bezirke schliesst sich dann zunächst eine aus im Zerfall begriffenem nekrotisierendem Gewebe sich konstituierende Zone an, in der Zellen verstreut liegen, bei denen sich eine Umwandlung zu Körnchenzellen bemerkbar macht. Erst darauf folgt dann endlich nach aussen die dritte Zone der eigentlich entzündlichen Veränderungen. Sie gibt sich hauptsächlich durch Proliferation der Neuroglia- und Gefässwandzellen kund. Daneben erscheinen da und dort Körnchenzellen, und auch die Ganglienzellen erweisen sich hier zum Teil als regressiv verändert. Selbst in der weiteren Umgebung des eigentlichen Herdes stösst man bisweilen noch auf leichte Reizzustände im Bindegewebe und am Gefässapparat. Besonders im Falle 12, in dem die Zerstörung etwas ausgiebiger vorgenommen war, fanden sich neben den charakteristischen drei Zonen speziell derartige Fernwirkungen in schöner Weise vor.

Ätzencephalitis: Vom Bild der aseptischen Wundencephalitis liessen sich die Veränderungen bei der Ätzencephalitis auch in unseren Präparaten deutlich differenzieren. Im Zentrum des Herdes, also da, von wo aus der entzündliche Reiz wirkte, findet sich eine deutliche Nekrose. An diese Zone schliesst sich dann aber direkt die eigentliche Entzündungssphäre an. Gleichzeitig beherrscht hier neben der Blutanschoppung und der Diapedese die starke Gewebsschwellung in der Hauptsache die Szene. In dem erwähnten, gewissermafsen also demarkierten zentralen Nekrosebezirk befindet sich eine fein granulierte Grundsubstanz, die da und dort Zelltrümmer in Form geschrumpfter Zellkerne und körnig zerfallende Gewebselemente aufweist. An manchen Stellen dagegen erscheint die Grundsubstanz mehr homogenisiert, wahrscheinlich als Ausdruck einer bereits eingetretenen Hyalinisierung. Von den bei der Ätzwirkung bisweilen eintretenden, überaus reichlichen kapillären Blutaustritten geben uns die Präparate von Tier 13 eine recht gute Vorstellung. Besonders kommt die ausgedehnte, fast ein Drittel der ganzen Hemisphäre einnehmende Zone voll zur Geltung. Im Schnitt fand sich denn auch ein dieser Partie entsprechendes ausgedehntes Blutfeld, in dessen Bereich die Gehirnsubstanz vollkommen zertrümmert war und von ihrem ursprünglichen spezifischen Aufbau nichts mehr erkennen liess. In der eigentlichen Entzündungszone sind die Nerven-

zellen und -Fasern zum grossen Teil zugrunde gegangen. Zahlreiche Körnchenzellen liegen da und dort verstreut umher. Hervorzuheben ist endlich noch die im ganzen auffallend spärliche Auswanderung von Leukozyten. Meist finden sich zwar noch einzelne Gefässe von Rundzellen umsäumt oder überdeckt, in der weiteren Umgebung der Gefässe dagegen treten die Eiterkörperchen im Bilde fast vollkommen zurück.

Infektiöseitrige Encephalitis: Hier spielt neben der meist beträchtlichen ödematösen Durchtränkung des Gewebes die Ansammlung von polynukleären Leukocyten im histologischen Bilde weitaus die erste Rolle. Es kommt meist rasch zu einem relativ umfangreichen Erweichungsherd im Bereich der Wundstelle. Letzterer setzt sich zusammen aus den bei der Verletzung selbst ausgetretenen Blutmassen und aus einem Detritus gequollener und zerfallender Gewebselemente. Dazu gesellen sich zahlreiche von der Peripherie her zugewanderte Rundzellen. Auch in dem benachbarten Hirngewebe liegen aus den Gefässen ausgetretene Leukozyten um das Gefässrohr gehäuft und auch im Gewebe reichlich verstreut. Sie fliessen allmählich, in Klumpen und Haufen angeordnet, dem Erweichungsherd zu und führen, dort angelangt, zu einem gelb gefärbten veritablen Abszess. Die Präparate von Kaninchen 17 lassen diese Vorgänge deutlich erkennen. Fig. 7 und 9 auf Tafel III zeigen im makroskopischen Bilde solche nach Einführung von Staphylokokken- bzw. Streptokokkenmaterial entstandene Hirnabszesse. Der erste war 13, der zweite 11 Tage alt geworden. Das entsprechende histologische Präparat von Fall 17 (Fig. 18, Tafel VII) lässt ferner neben der starken Anhäufung von Rundzellen, die in gar keinem Verhältnis steht zu der Emigration dieser mobilen Elemente bei der aseptischen und Ätzencephalitis vor allen Dingen auch die nicht unbeträchtliche Blutansammlung im Stichkanal hervortreten. Die einzelnen Erythrocyten lassen sich im Erguss als isolierte Formelemente nur unscharf voneinander abgrenzen und stellen mehr eine homogene bräunlich rot gefärbte Masse dar, wie überhaupt bei allen Encephalitisformen die ursprünglich vorhandene tiefere Blutfärbung immer in ein mehr bräunlichgelbes Kolorit überzugehen pflegt. Besonders auffallend sind aber hier noch die zahlreichen, die Blutmassen durchsetzenden, wohl als Pigmentschollen zu deutenden stark braunrot tingierten Körnchen. Auch die an den Erweichungsherd sich anschliessende Zone beträchtlicher nekrotischer Veränderungen des Gewebes, wie Zerfall und Degeneration der Ganglien- und Gliazellen, sowie der Nervenfasern lässt sich in diesen Schnitten gut studieren.

Endlich wäre noch zu erwähnen, dass sich in den Präparaten von Kaninchen 17 im Erweichungsbrei und seiner Umgebung mittels Gramscher Färbung massenhaft Kettenkokken darstellen liessen. In den dem Kaninchen 40 zugehörigen Gehirnschnitten, für die das Material 71 Tage nach erfolgter Infektion gewonnen wurde, traten die akut

entzündlichen Erscheinungen dagegen ganz erheblich zurück. Nur in der Umgebung einzelner Gefässe machte sich noch eine leichte entzündliche kleinzellige Infiltration bemerkbar. Von einer richtigen Abszessbildung war aber hier keine Rede. Vielleicht war es hier auch nie zu einer solchen gekommen, möglicherweise der Grund dafür, dass das Tier die Infektion so gut überstanden hat. Statt der bei den übrigen Fällen fast regelmäfsig zu konstatierenden Quellung der den Herd bergenden Gehirnabschnitte, ist hier im Gegenteil eine ausgedehnte Schrumpfung der ganzen linksseitigen Stammgangliengegend zu konstatieren. In den Mikrophotogrammen (Übersichtsbild mit Lupenvergrösserung, Fig. 14, Tafel VI) fällt die Volumsdifferenz zwischen den beiderseitigen korrespondierenden Gehirnpartien ohne weiteres auf. Das zugehörige histologische Präparat (Fig. 15 u. 16, Tafel IV u. V) bot das Bild einer nekrobiotischen Zone mit Homogenisierung der Grundsubstanz, stellenweise vielleicht wenig ausgedehnte Hyalinisierungsherde, deutliche kleinzellige Infiltration in den Gefässcheiden und endlich ein nicht zu verkennender Untergang von Ganglienzellen und Nervenbahnen.

Zum Schluss möchte ich noch einen wichtigen, bei den beiden mit epiduraler Tamponade behandelten Kaninchen erhobenen Befund hier anführen. Ich lege auf die ausdrückliche Fixierung gerade dieses histologischen Bildes deshalb ganz besonderen Wert, weil ich bei Gelegenheit der klinischen Beurteilung der experimentellen Ergebnisse mich wiederholt auf sie zu beziehen haben werde. Bei Kaninchen 20, wo es sich um Applikation eines vollkommen sterilen Tampons handelte, finden sich in den der Impressionsstelle entsprechenden Durapartien keinerlei Veränderungen, und auch die an den Einsenkungsherd angrenzenden Partien des Hirngewebes sind vollkommen frei von jeglicher pathologisch-histologischen Veränderung. Sie zeigen vielmehr durchaus normale Strukturierung. Insbesondere war von einer Ödemisierung des Gewebes oder von Degenerationserscheinungen der Ganglienzellen bzw. der Nervenbahnen nichts zu bemerken. Bei Kaninchen 24 dagegen hatte der eingeführte infizierte Tampon an der Dura-Aussenseite schon makroskopisch sichtbare entzündliche Veränderungen in Gestalt einer zirkumskripten erhabenen gelb-grünlich gefärbten konsistenten Eiterauflagerung ausgelöst. Diese Stelle entsprach, ähnlich wie bei Tier 20, einer im Verhältnis zu jener erheblich flacheren Delle in der darunter liegenden Gehirnoberfläche. Im histologischen Bilde fand sich entsprechend diesem Impressionsherde eine ausgesprochene entzündlich-degenerative Zone in den Randpartien der Hirnoberfläche. Es liessen sich neben einer deutlichen Auffaserung der Grundsubstanz, die nahe der Peripherie wie ein weitmaschiges Netzwerk erscheint, deutliches Ödem und entzündliche Veränderungen speziell in Form von Rundzellenanhäufung in der Umgebung der Gefässe nachweisen.

### *c) Experimentell-serologische Untersuchungen: Protokolle und Ergebnisse.*

Im Folgenden werden die mit Hilfe des Dialysierverfahrens bei unseren Versuchstieren gewonnenen speziellen serologischen Ergebnisse nach besonderen Gesichtspunkten gruppenweise geordnet zusammen mit den Versuchsprotokollen wiedergegeben. Dagegen soll die Besprechung der klinischen Bedeutung dieser Befunde, sowie die eingehende Wertung der daraus für die Pathologie und Diagnostik speziell der otogenen intrakraniellen Komplikationen gewonnenen verwertbaren und allgemein leitenden Gesichtspunkte erst am Schlusse der Arbeit in einem besonderen Kapitel und zwar gleichzeitig mit den Ergebnissen des klinisch-serologischen Teiles zusammenfassend erfolgen. Dieser rein stoffliche Einteilungsmodus ergibt sich aus dem berechtigten Wunsche, häufige Wiederholungen im Interesse besserer Übersichtlichkeit und Klarheit des Ganzen zu vermeiden.

#### 1. Normale Tiere.

Von allgemein grundlegender Bedeutung für die ganze Bewertung der Tierversuche schien es mir zu sein, zunächst einmal nachzuweisen, dass gesunde Kaninchen unter normalen Bedingungen in ihrem Serum keinerlei Fermente führen, die auf irgend eines der zu allen späteren Versuchen zu verwendenden Organsubstrate, insbesondere aber auf die verschiedenen Arten von Nervengewebe spezifisch eingestellt sind. Für das Plasma organgesunder Menschen war ja dieser Nachweis schon zur Genüge geführt worden. So konnten u. a. besonders Lampé und Papazolu in umfangreichen Untersuchungsreihen zuverlässig zeigen, dass sogenannte Normalseren den verschiedensten ihnen vorgelegten Substraten gegenüber kein Abbauvermögen besitzen.

Auch für meine Versuchstiere liess sich diese Frage in einfacher Weise entscheiden. Abgesehen davon, dass zu Beginn meiner Experimente das Blut mehrerer normaler Kaninchen mit den verschiedensten Organen zur Dialyse angesetzt wurden (vgl. die beiden untenstehenden Protokolle), handelte es sich ja auch bei den zahlreichen Vorversuchen stets nur um vollkommen gesunde, in normaler Weise ernährte und nicht vorbehandelte, d. h. für die Entscheidung obiger Frage ebenfalls einwandsfreie Versuchstiere. In keinem einzigen Falle war ein Abbau der vorgelegten Gehirn- bzw. Nervensubstrate zu verzeichnen. Auch eine grössere Reihe anderer Organe, die in solchen Versuchen als später zu verwendende Kontrollen mitliefen, blieben

unangegriffen. Wohl kam es bisweilen vor, dass das eine oder andere Dialysat schon im Vorversuch eine schwach positive Ninhydrin-Reaktion aufwies. Stets war aber dann auch bei der Probe «Serum allein» + Ninhydrin eine schwache Blaufärbung ganz gleicher Intensität zu konstatieren, lediglich ein Beweis dafür, dass das Serum des Versuchstieres trotz eingeschalteter Karenz noch immer so viel dialysable, mit Triketoninhydenhydrat reagierende Substanzen enthielt, dass 10 ccm des Dialysates von einem Kubikzentimeter des einwandfreien Serums mit 0,2 ccm 1 %iger Ninhydrinlösung noch positiv reagierten. In einem unter 23 Fällen (Kaninchen 11) wurde bei einem auch bei der Sektion gesund erscheinenden Tier eine allerdings durchaus fragliche positive Reaktion im Dialysat von Serum und Leber gefunden. Einmal liess sich auch ein schwacher Abbau von Kaninchenmuskel feststellen. Es war dies ein Tier, bei dem unabsichtlich die Karenzzeit ausserordentlich lange ausgedehnt worden war. Es ist anzunehmen, dass wahrscheinlich der hier sich auch klinisch schon deutlich zu erkennen gebende Inanitionszustand zu atypischen, weil vielleicht überstürzten Stoffwechselvorgängen in den Muskelelementen, und damit event. zur Abgabe von blutfremdem Material an das Plasma geführt hat. Dadurch konnte aber dann wiederum die im Versuch in Erscheinung tretende Mobilisierung der auf Muskelsubstrat spezifisch eingestellten Abwehrfermente ausgelöst sein. Ausdrücklich hervorheben möchte ich noch, dass das Serum auch dieser Tiere die ihm präsentierten Nervensubstrate nicht angegriffen hat. Dieses Versuchsergebnis wird uns nicht überraschen, und obige Überlegung kann nicht gesucht erscheinen, wenn wir uns daran erinnern, dass während der Zeit der Inanition, in der ja der Organismus gewissermafsen an seinem eigenen Leibe zehrt, von allen Geweben gerade die Muskeln an dem Verluste von Stickstoff, Kohlenstoff etc. neben dem Fettgewebe hauptsächlich (ca. 30 %), die nervösen Zentralorgane dagegen nur in unbedeutendem Mafse (ca. 3 %) partizipieren.

Zu ähnlichen Resultaten kam übrigens auch Schulz, der ebenfalls bei normal ernährten Kaninchen nie einen Abbau von Muskulatur gefunden hat, einen solchen aber bei Tieren nachweisen konnte, die längere Zeit gehungert hatten. Bei seinen Versuchen ergab sich noch weiter die interessante Tatsache, dass bei Hungertieren, bei denen eine Steigerung der N-Ausscheidung nicht vorhanden war, die Ninhydrinreaktion nur eben angedeutet positiv ausfiel, während sie dagegen stark positiv wurde, wenn bereits eine ausgesprochene prämortale Steigerung der Stickstoffausscheidung eingetreten war.

Es ergibt sich also aus unseren Versuchen zunächst die wichtige Tatsache, dass das Serum organgesunder, normal ernährter Kaninchen keine auf irgendeines der verwendeten arteigenen oder artfremden Organe eingestellte Abwehrfermente führt.

Das Ergebnis aller dieser Vorversuche findet sich am Schlusse der Arbeit in einer grossen Übersichtstabelle zusammengestellt. Es folgen hier die Tabellen von zwei normalen Kaninchen.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 1,0 | — | ((+))[1] | —[2] |
| 2 | 1,0 | Grosshirn Mensch | — | — |
| 3 | 1,0 | Grosshirn Kaninchen | — | — |
| 4 | 1,0 | Leber Kaninchen | ((+)) | — |
| 5 | 1,0 | Muskel Kaninchen | — | — |
| 6 | 1,0 | Nerv Kaninchen | ((+)) | — |

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion |
|---|---|---|---|
| 1 | 1,0 | — | — |
| 2 | 1,0 inaktiviert | Grosshirn Kaninchen | — |
| 3 | 1,0 inaktiviert | Kleinhirn Kaninchen | — |
| 4 | Aq. dest. 5 ccm | Grosshirn Kaninchen | — |
| 5 | Aq. dest. 5 ccm | Kleinhirn Kaninchen | — |
| 6 | 1,0 | Grosshirn Mensch | — |
| 7 | 1,0 | Grosshirn Kaninchen | — |
| 8 | 1,0 | Kleinhirn Kaninchen | — |
| 9 | 1,0 | Muskel Kaninchen | — |
| 10 | 1,0 | Grosshirn Schwein | — |

## 2. Versuche über parenterale Eiweisszufuhr.

Nachdem einmal nachgewiesen war, dass im Plasma vom gesunden Kaninchen proteolytische, auf die verschiedensten Organe, speziell aber auf Nervengewebe eingestellte Fermente nicht zirkulieren, erschien es interessant genug, festzustellen, ob und welche neuen Eigenschaften das Serum dieser Tiere den für unsere Zwecke speziell in Betracht kommenden

[1]) — bedeutet negativ, ((+)) eben erkennbar positiv, (+) schwach positiv. + positiv, ++ stark positiv.

[2]) Die Kolonne der in Schwarz gehaltenen Vorzeichen gibt den tatsächlichen Versuchsausfall der Farbenreaktion wieder. In Fällen, in denen die Probe des Dialysates „Serum allein" an und für sich schon + ausfiel, wurde diese auf gesetzt und alle anderen Vorzeichen entsprechend reduziert. (Kolonne der roten Vorzeichen.)

verschiedenen Qualitäten von Nervensubstanz gegenüber aufweist, wenn man dem Organismus von diesen Substraten selbst das eine oder andere parenteral zuführt. Abderhalden und seine Schüler hatten ja in zahlreichen Versuchen schon lange nachgewiesen, dass im Plasma von Versuchstieren regelmäfsig proteolytische Fermente auftreten, wenn man ihrem Organismus unter Umgehung des Darmkanals blutfremde genuine oder denaturierte arteigene oder artfremde Eiweisstoffe und Peptone zuführt. Die ersten derartigen Versuche wurden am Hunde und Kaninchen vorgenommen. Zur Injektion, die entweder subkutan, intraperitoneal oder auch direkt in die Blutbahn erfolgte, gelangte Eiweiss, Pferdeblutserum, Seidenpepton und vieles andere mehr. Es ergab sich, dass das Serum von Kaninchen, das in gesunden Tagen ihm vorgesetztes Seidenpepton nicht angegriffen hatte, mit Seidenpepton nach Einspritzung dieses Peptons im Polarisationsrohr eine allmähliche deutliche Änderung der Anfangsdrehung erkennen liess. Gleichzeitig konnte aber noch gezeigt werden, dass derartige, hier zweifellos wirksame Fermente, nicht nur auf das zur Einspritzung verwendete «bestimmte Proteïn oder bestimmte Proteïngemisch aus einem bestimmten Proteïn» eingestellt waren, sondern dass ihnen vielmehr nur eine ganz allgemein-proteolytische Wirkung zukam, indem die «ganze Gruppe der Proteïne und der nächsten Abbaustufen» von ihm gespalten wurde.

Ferner sollten uns derartige Versuche mit parenteraler Zufuhr von Nervensubstanzen gleichzeitig auch noch darüber belehren, ob bei der zu erwartenden Fermentbildung eine spezifische Wirkung der zugeführten Substrate nachweisbar sei in dem Sinne, dass die nach Einspritzung ganz bestimmter, anatomisch wie funktionell differierender Nervengewebssubstrate jeweils auftretenden proteolytischen Fermente immer nur die vorher zugeführte Substratqualität abzubauen imstande seien, oder ob alle Arten von Nervengewebe ohne Unterschied angegriffen würden. Dass eine absolute Organspezifität der Abderhaldenschen Abwehrfermente nach parenteraler Zufuhr der verschiedensten Organ-Proteïne auch für das Kaninchen besteht, hatte Fuchs im Gegensatz zu Heilner und Petri, sowie Frank, Rosenthal und Bieberstein auf tierexperimentellem Wege bereits nachgewiesen. Er konnte nämlich zeigen, dass z. B. nach intraperitonealer Injektion von 2 g Menschenniere das Serum dieses so sensibilisierten Tieres jede zum Versuch angesetzte, auch artfremde Niere, aber nur diese, abbaute. Ganz die gleichen Resultate erhielt Fuchs, wenn zum Versuch statt der Niere irgendein anderes Organ, wie z. B. Leber oder Muskel,

verwendet worden war. Auf Grund dieser Befunde und aller Anschauungen Abderhaldens für die Entstehung der Abwehrfermente überhaupt, musste man es aber des weiteren doch auch für durchaus möglich halten, dass die Spezifität der nachweisbaren Fermentbildung noch soweit gehen könne, dass die parenterale Zufuhr von einzelnen anatomisch, wie funktionell voneinander zu unterscheidenden Teile ein und desselben besonders hoch differenzierten Organes bzw. Gewebesystems Fermente zu mobilisieren imstande wäre, die auf sogenannte funktionseigene Gruppen innerhalb gewisser topisch differenter Teile solcher Organe spezifisch eingestellt sind.

Anscheinend bestätigende Untersuchungen dieser Art lagen ja auch bereits vor. So hat uns Breitmann über Dialysierversuche — er nennt sie vorsichtigerweise selbst nur tastende Vorversuche — berichtet, die uns über eine klinisch ja allerdings wohlbekannte relative Selbständigkeit der beiden Leberlappen orientieren sollen. Seinen Untersuchungen gingen ähnliche Überlegungen voraus, wie ich sie für das zentrale und periphere Nervensystem oben bereits kurz angedeutet habe. Auch hier sollte die besondere Funktion, Zirkulation, Innervation und Entwicklungsgeschichte des rechten und linken Leberlappens das für einen jeden Teil eigentümliche Verhalten den Abwehrfermenten gegenüber bedingen und erklären. Wie Breitmann selbst betont, sind die Untersuchungen viel zu wenig umfangreich, als dass man aus ihnen irgendwelche bestimmte Folgerungen ziehen könnte. Auch fehlen im Protokoll die nötigen und wünschenswerten Angaben darüber, ob im Einzelversuch gleichzeitig andere Organkontrollen mitgelaufen sind oder nicht.

Ferner hat Kabanow darauf hingewiesen, dass es auf Grund seiner Feststellungen bei Patienten mit Magendarmaffektionen wahrscheinlich sei, dass unter besonderen Voraussetzungen Fermente auftreten, die auf einzelne, anatomisch und physiologisch selbständige Abschnitte des Magendarmkanals spezifisch eingestellt sind. Er trennte die Fundusschleimhaut des Magens von der des Pylorus, des Duodenums, Dünndarms, Dickdarms und der des Appendix und glaubte mit diesem Material die Differentialdiagnose in einer Anzahl von Fällen gestellt zu haben.

Unsere eigene Fragestellung war die folgende:

1. Lässt sich im Plasma bzw. Serum von gesunden Kaninchen nach subkutaner Einspritzung von nach ihrem anatomischen und physio-

logischen Verhalten abgrenzbaren, arteigenen und artfremden Nervengewebsqualitäten (Grosshirn, Kleinhirn, peripherer Nerv) eine proteolytische Wirkung überhaupt erzielen:

2. Wie verhält sich dieses Serum jenen einzelnen, nach erfolgter Fermentbildung ihm wieder vorgesetzten Substratqualitäten gegenüber? Mit anderen Worten, besteht auf Grund dieser event. Versuchsresultate begründete Aussicht für die Möglichkeit, eine topische Diagnose im zentralen bzw. peripheren Nervensystem mit Hilfe des Dialysierverfahrens zu stellen oder nicht?

### Versuche mit arteigenem Material.

Diese Versuche sind so durchgeführt worden, dass dem gesunden Tier eine gewisse Quantität frischgewonnenen, noch lebenswarmen Gehirnmaterials der gleichen Art in steriler physiologischer Kochsalzlösung fein emulgiert unter die Bauchhaut eingespritzt wurde. Bei jedem Versuch wurde mindestens einmal vor der parenteralen Zufuhr der Emulsion dem Versuchstier Blut entnommen und dessen Verhalten gegenüber den im Hauptversuch zur Verwendung gelangenden verschiedenen Substraten geprüft. In keinem Fall wurde ein Abbau der dabei vorgelegten Organe festgestellt. Ich sehe von einer ausführlichen Wiedergabe dieser Kontrollvorversuche ab, weil sie eine Wiederholung stets gleichbleibender Befunde darstellen würde. Im folgenden führe ich die Versuche selbst an.

Kaninchen 4. Gewicht 1925 g.

1. 12. 13. 1. Blutentnahme zum Vorversuch. Injektion von $1^1/_2$ ccm Kaninchen-Grosshirnemulsion unter die Bauchhaut.

5. 12. Tier zeigt keine Störungen. 2. Blutentnahme. Hauptversuch:

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Vorversuch | Hauptversuch |
| 1 | 1,0 | — | ((+)) | — |
| 2 | 1,0 | Grosshirn Kaninchen | — | — |
| 3 | 1,0 | Kleinhirn Kaninchen | — | + + |
| 4 | 1,0 | Nerv Kaninchen | ((+)) | + |
| 5 | 1,0 | Grosshirn Mensch | — | + |
| 6 | 1,0 | Kleinhirn Mensch | — | + |
| 7 | 1,0 | Nerv Mensch | — | + |
| 8 | 1,0 | Leber Kaninchen | — | (+) |

8. 12. Tier völlig munter. 2. Injektion von 5 g frisch entnommenem Kaninchengrosshirn in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung emulgiert unter die Bauchhaut.

11. 12. Ziemlich starke Abmagerung. Keine Anaphylaxieerscheinungen. Blutentnahme. Versuch:

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Versuch |
|---|---|---|---|
| 1 | 1,0 | — | — |
| 2 | 1,0 | Grosshirn Kaninchen | — |
| 3 | 1,0 | Kleinhirn Kaninchen | ((+)) |
| 4 | 1,0 | Nerv Kaninchen | — |
| 5 | 1,0 | Grosshirn Mensch | ((+)) |
| 6 | 1,0 | Kleinhirn Mensch | — |
| 7 | 1,0 | Nerv Mensch | — |
| 8 | 1,0 | Leber Kaninchen | — |

Kaninchen 5. Gewicht 1925 g.

1. 12. 13. 1. Blutentnahme zum Vorversuch. Injektion von $1^1/_2$ ccm Kaninchen-Kleinhirnemulsion unter die Bauchhaut.

5. 12. Im Verhalten des Tieres keine Abnormitäten. 2. Blutentnahme. Ansetzen des Hauptversuches.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Vorversuch | Hauptversuch |
| 1 | 1,0 | — | | — |
| 2 | 1,0 | Grosshirn Kaninchen | — | + |
| 3 | 1,0 | Kleinhirn Kaninchen | — | + |
| 4 | 1,0 | Nerv Kaninchen | — | (+) |
| 5 | 1,0 | Grosshirn Mensch | — | + |
| 6 | 1,0 | Kleinhirn Mensch | — | + |
| 7 | 1,0 | Nerv Mensch | | + + |
| 8 | 1,0 | Muskel Mensch | | + |
| 9 | 1,0 | Leber Kaninchen | — | |

8. 12. Injektion von 5 g frisch emulgiertem Kaninchen-Kleinhirn in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung unter die Bauchhaut.

11. 12. Keine Anaphylaxieerscheinungen. Blutentnahme, Ansetzen des Versuches.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Versuch |
|---|---|---|---|
| 1 | 1,0 | — | — |
| 2 | 1,0 | Grosshirn Kaninchen | — |
| 3 | 1,0 | Kleinhirn Kaninchen | — |
| 4 | 1,0 | Nerv Kaninchen | — |
| 5 | 1,0 | Grosshirn Mensch | ((+)) |
| 6 | 1,0 | Kleinhirn Mensch | — |
| 7 | 1,0 | Nerv Mensch | — |
| 8 | 1,0 | Muskel Kaninchen | — |

### Versuche mit artfremdem Material.

Auch hier wurde die Emulsion subkutan gegeben. Das Material wurde möglichst rasch der Leiche entnommen und sofort verarbeitet. Im übrigen war die Versuchsanordnung ganz dieselbe wie oben.

Kaninchen 9. Gewicht 1900 g.

9. 12. 13. 1. Blutentnahme zum Vorversuch. Injektion von $1^1/_2$ ccm Kleinhirnemulsion vom Mensch unter die Bauchhaut.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Vorversuch | Hauptversuch |
| 1 | 1,0 | — | ((+)) | — |
| 2 | 1,0 inaktiviert | Grosshirn Mensch | ((+)) | — |
| 3 | 1,0 | Grosshirn Kaninchen | ((+)) | — |
| 4 | 1,0 | Grosshirn Mensch | | ((+)) |
| 5 | 1,0 | Kleinhirn Mensch | — | (+) |
| 6 | 1,0 | Grosshirn Schwein[1]) | — | — |
| 7 | 1,0 | Muskel Mensch | | +?[1]) |
| 8 | 1,0 | Leber Kaninchen | — | ((+)) |
| 9 | 1,0 | Kleinhirn Kaninchen | ((+)) | — |

Kaninchen 10. Gewicht 1875 g.

9. 12. 1. Blutentnahme zum Vorversuch. Injektion von 2 ccm Grosshirnemulsion vom Mensch unter die Bauchhaut.

13. 12. 2. Blutentnahme. Ansetzen des Hauptversuches.

[1]) Beim Einführen des Serums war ein Tropfen über die äussere Hülsenwand geflossen.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Vorversuch | Hauptversuch |
| 1 | 1,0 | — | — | — |
| 2 | 1,0 inaktiviert | Kleinhirn Mensch | | — |
| 3 | 1,0 | Grosshirn Kaninchen | — | ++ |
| 4 | 1,0 | Grosshirn Mensch | — | + |
| 5 | 1,0 | Kleinhirn Mensch | | + |
| 6 | 1,0 | Nerv Hund | — | + |
| 7 | 1,0 | Muskel Mensch | | (+) |
| 8 | 1,0 | Leber Kaninchen | — | |

Wegen der Kontrolle dieser beiden Versuche vgl. Fall X und die Tabelle III am Schluss.

Aus den obigen Versuchsresultaten ergibt sich Folgendes. Zunächst hat sich gezeigt, dass das Plasma bzw. Serum von Kaninchen nach einmaliger parenteraler Zufuhr von genuinem Nervengewebe verschiedenster Provenienz schon am 4. Tage proteolytische Fermente führt, die vor der Sensibilisierung des Tieres nicht nachzuweisen waren. Dabei war es gleichgültig, ob das injizierte Substrat aus arteigenem oder artfremdem Material gewonnen worden war. In jedem dieser Versuche wurden alle verschiedenen Nervensubstratqualitäten ohne Unterschied fermentativ angegriffen. Es liess sich also nicht feststellen, dass unter den hier gegebenen Versuchsbedingungen spezifische Fermente in dem Sinne mobilisiert werden, dass nach parenteraler Zufuhr von Material aus ganz bestimmten, anatomisch und funktionell besonders charakterisierten Abschnitten des zentralen und peripheren Nervensystems immer nur das gerade zur Injektion gelangte Substrat abgebaut wird. Vielmehr zeigte es sich, dass nach subkutaner Applikation, z. B. von Grosshirnmaterial, nicht nur dieses, sondern auch Kleinhirn und peripherer Nerv regelmäfsig mehr oder weniger deutlichen Abbau erkennen lassen. Und mutatis mutandis gilt dies auch umgekehrt für die anderen Substrate. Mit dieser Feststellung mussten aber die Aussichten, bei den experimentellen Versuchen oder am Patienten bei einem irgendwo im Nervensystem sich abspielenden Krankheitsprozess serologisch eine Lokalisationsdiagnose stellen zu können, bereits etwas unsicher werden, wie es sich denn auch im weiteren Verlaufe der Untersuchungen tatsächlich gezeigt hat, dass wir bei der bisher üblichen Art der Auswahl und Vorbereitung des Organmaterials und bei ausschliess-

licher Anwendung des Dialysierverfahrens, zumal im Experiment, zur Zeit nicht in der Lage sind eine topische Diagnose innerhalb des Nervensystems selbst zu stellen.

Ich möchte aber gleich hier ausdrücklichst betonen, dass einerseits die Zahl der obigen, mir hier als Unterlagen zur Verfügung stehenden, in der Hauptsache nur orientierenden Versuche, viel zu klein ist, als dass aus ihren Resultaten allzuweitgehende Konsequenzen gezogen werden dürften. Es muss ausserdem mit allem Nachdruck noch darauf hingewiesen werden, dass man die bei derartigen tierexperimentellen Untersuchungen zu erhebenden Befunde überhaupt nicht ohne weiteres auf die menschliche Pathologie übertragen darf. Denn alle unsere Eingriffe im Experiment, und natürlich auch deren Folgen, sind gegenüber den sich im Haushalt des Organismus spontan abspielenden subtilsten Prozessen stets ein Gewaltakt mit vielfach ganz unberechenbaren und unübersehbaren Wirkungen. Ich werde auf die kritische Wertung aller dieser hier in Betracht zu ziehenden Momente noch ausführlicher zu sprechen kommen. Für oder gegen die Organspezifität der nach parenteraler Zufuhr von Organsubstraten auftretenden Fermente lassen sich die obigen Versuche nicht verwerten. So beweist vor allen Dingen die Tatsache, dass in 3 von 4 Versuchen neben dem Nervengewebe auch Muskulatur abgebaut worden ist, gar nichts gegen die Organspezifität, wenn man sich darüber klar ist, wie schwer, ja unmöglich es bisweilen wird, bei der Vorbereitung den Muskel vollkommen zu entnerven.

Auffallend musste es erscheinen, dass bei Tier 4 und 5 nach der zweiten Injektion eine Fermentwirkung so gut wie gar nicht mehr in Erscheinung trat. Man darf vielleicht annehmen, dass hier nach der 2. Zufuhr die Blutentnahme gerade in eine Periode fiel, in der die noch von der ersten Injektion her zweifellos vorhandenen Fermente durch die den Organismus plötzlich überschwemmenden, plasmafremden Eiweissstoffe gebunden, neue Fermente aber noch nicht wieder gebildet worden waren, möglicherweise deshalb, weil die Tiere sich im Stadium der Anti-anaphylaxie befanden. Hermann Pfeifer und Abderhalden konnten nämlich zeigen, dass das Tier in dieser sich an den anaphylaktischen Shock anschliessenden Epoche absolut unempfindlich ist für eine weitere Reinjektion, und sich in seinem Serum keine proteolytischen Fermente mehr nachweisen lassen. Für unseren Versuch scheint mir aber doch die Zeit bis zum möglichen Eintritt der Anaphylaxie viel zu kurz gewesen zu sein, und dann waren ja auch für dem Tier selbst keinerlei der sonst doch meist recht auffälligen Anaphylaxiesymptome zu erkennen.

Daran anschliessend möchte ich nicht unterlassen, noch einer im Laufe der klinischen Dialysierversuche ganz zufällig gemachten Beobachtung zu gedenken, die sich hier sinngemäfs anfügen lässt. Unter meinen «Normalseris», von denen ich ja bei den Dialysierversuchen meist eines oder mehrere zur Kontrolle mitführte, fand sich gegen alle Erwartungen ein Serum, das deutlichen Abbau von verschiedenen ihm vorgesetzten Nervengewebssubstraten erkennen liess. Da klinisch bei dem Patienten ausser einer vergrösserten Rachenmandel, die bereits entfernt war, der Organbefund sich als vollkommen normal erwies, so konnte ich mir den Ausfall der Reaktion zunächst gar nicht erklären. Bei genauerem Nachforschen ergab sich aber dann, dass der Patient vor 8 Tagen wegen eingetretener Blutung und vor 3 Tagen prophylaktisch je einen Kubikzentimeter Pituitrin subkutan erhalten hatte. Die Untersuchung des Medikamentes, über dessen Zusammensetzung uns nichts bekannt war, übernahm damals Herr Professor Abderhalden in liebenswürdiger Weise selbst, und es zeigte sich in der Tat, dass es Peptone enthalte. Weil der Befund einer Nachprüfung wert erschien, wurde daraufhin bei zwei weiteren Patienten, bei denen zwecks Vornahme einer Siebbeinausräumung ebenfalls eine prophylaktische Pituitrin-Injektion in Aussicht genommen war, das Blut vor und nach der Einverleibung des Medikamentes untersucht. Auch hier ergab sich für das vorher inaktive Serum nach der 2. Pituitrin-Injektion ein deutlicher Abbau von Gehirn-, Nerven- und Muskelsubstrat. Ich glaube, es würde sich lohnen, derartigen Dingen weiterhin auf die Spur zu gehen und festzustellen zu versuchen, ob sich ähnliche Befunde häufiger bzw. regelmäfsig erheben lassen. Sie scheinen mir doch darauf hinzuweisen, dass in dem betreffenden Organismus durch die mit dem Medikamente eingeführten Peptone eine Sensibilisierung stattgefunden hat. Es ist ferner auch event. die Lehre daraus zu ziehen, dass man diese und ähnliche Medikamente, deren Wirkung man in ihrem ganzen Umfange noch gar nicht kennt, nicht wiederholt, ohne zwingende Gründe und kritiklos anwendensoll. Denn esbesteht ohne Zweifel auch für sie eine in ihren Wirkungen vielleicht nicht zu unterschätzende Anaphylaxiegefahr.

### 3. Wundencephalitis.

Auch hier wurde vor jedem operativen Eingriff das Serum des betreffenden Tieres auf sein Verhalten gegenüber Nervengewebe und

anderen Organsubstraten geprüft. Auf Einzelheiten in der Technik kann ich mich an dieser Stelle natürlich nicht einlassen. Ich verweise hierfür auf Teil 2 der «Methodik und Technik» des experimentellen Teiles, wo alles Wünschenswerte über diesen Punkt zu finden ist.

a) Mechanische Zerstörung: aseptische Wundencephalitis.

Kaninchen 11. Grosshirnzerstörung, Gewicht 1750 g.

10. 12. 13. Erste Blutentnahme zum Vorversuch.

12. 12. Trepanation über dem linken Occipitalhirn. Mechanische Zerstörung in der linken Hemisphäre durch einen in der Kanüle vorgeschobenen aseptischen Draht.

22. 12. Das Tier zeigt in seinem Verhalten nichts Auffälliges. Gewicht 1700 g.

Zweite Blutentnahme. Ansetzen des Hauptversuches.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Vorversuch | Hauptversuch |
| 1 | 1,0 | — | ((+)) | — |
| 2 | 5 ccm Aq. dest. | Grosshirn Kaninchen 5 mal | — | — |
| 3 | 1,0 inaktiviert | Grosshirn Kaninchen | — | — |
| 4 | 1,0 | „ „ | — | + |
| 5 | 5 ccm Aq. dest. | Kleinhirn Kaninchen | — | — |
| 6 | 1,0 inaktiviert | „ „ | — | — |
| 7 | 1,0 | „ „ | — | (+) |
| 8 | 1,0 | Grosshirn Mensch | — | + |
| 9 | 1,0 | Kleinhirn Mensch | — | — | + + |
| 10 | 1,0 | Muskel Kaninchen | ((+)) | — |
| 11 | 1,0 | Leber Kaninchen | [1]) | — |

26. 12. Tier morgens tot im Stall. Autopsie: Gehirn in Formol. Es erscheint die ganze linke Hemisphäre leicht vergrössert, pralles Ödem? Dura an der Trepanationsstelle adhärent, Piagefässe mehr gefüllt wie sonst. Keine Zeichen einer Meningitis. Tod an Hirnödem.

30. 12. Gehirnsektion: Auf dem Frontalschnitt findet sich nahe der Peripherie ein kleiner roter Erweichungsherd, in dessen Umgebung mehrere kleine Blutpunkte, deutliche Ödemisierung. Vgl. Fig. 6, Taf. III. Kleinhirn o. B. Histologischer Befund: Stichkanal noch deutlich zu erkennen, in dessen Verlauf inselartige Hämorrhagien, zentrale Nekrosezone. Daran anschliessend, aber weniger deutlich, die nekrobiotische bzw. entzündliche Zone. Geringe Vakuolisierung der Grundsubstanz. Ödem tritt zurück. Entzündliche Veränderungen sehr minimal.

Kaninchen 12. Grosshirnzerstörung. Gewicht 1600 g.

[1]) Kein Serum mehr zur Verfügung.

10. 12. 1. Blutentnahme zum Vorversuch. Trepanation über dem linken Grosshirn, Eingehen mit einem aseptischen, spitzen, abgebogenen Draht, Zerstörung unter Rotation desselben.

14. 12. 2. Blutentnahme zum Hauptversuch. Da das Serum Spuren von Hämolyse zeigt, wird der Versuch nicht angesetzt.

22. 12. 3. Blutentnahme zum Hauptversuch. Gewicht 1300 g. Ansetzen des Hauptversuches.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Vorversuch | Hauptversuch |
| 1 | 1,0 | — | — | ((+)) — |
| 2 | 1,0 | Grosshirn Mensch | — | ((+)) — |
| 3 | 1,0 | Kleinhirn Mensch | — | + (+) |
| 4 | 1,0 | Grosshirn Kalb | — | + (+) |
| 5 | 1,0 | Kleinhirn Kaninchen | — | + (+) |
| 6 | 1,0 | Muskel Mensch | — | ((+)) — |
| 7 | 1,0 | Leber Kaninchen | [1] | ((+)) — |

24. 12. Tier morgens tot im Stall. Sektion ohne Besonderheiten. Gehirn in Formol. Makroskopisch o. B.

28. 12. Gehirnsektion: Frontalschnitte. Grosser, aber zirkumskripter, roter Erweichungsherd. Vgl. Fig. 5, Taf. III. Keine eigentliche Abszessbildung. Meningen unverändert. Kleinhirn o. B.

Mikroskopischer Befund: Typischer aseptischer Wundencephalitisherd mit seinen 3 Zonen. Umfangreichere Blutungen, grosser zentraler Nekrosebezirk. Entzündliche Veränderungen deutlicher wie Kaninchen 11. Vgl. Fig. 17, Taf. V.

Kaninchen 25. Kleinhirnzerstörung. Gewicht 1900 g.

2. 1. 14. 1. Blutentnahme zum Vorversuch. Freilegung der linken Kleinhirnhemisphäre. Zerstörung derselben mittels eines aseptischen dünnen Drahtes.

12. 1. Keinerlei Kleinhirnsymptome. Tier munter. Gewicht 1850 g.

2. Blutentnahme. Ansetzen des Hauptversuches.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Vorversuch | Hauptversuch |
| 1 | 1,0 | — | ((+)) — | — |
| 2 | 1,0 | Grosshirn Kaninchen | — — | + |
| 3 | 1,0 | Kleinhirn Kaninchen | — — | + |
| 4 | 1,0 | Nerv Mensch | — — | + |
| 5 | 1,0 | Muskel Mensch | | ((+)) |
| 6 | 1,0 | Leber Kaninchen | — — | — |
| 7 | 1,0 | Muskel Kaninchen | ((+)) — | [2] |

[1]) Kein Serum mehr zur Verfügung. — [2]) Kein Serum mehr.

13. 1. Dekapitation. Autopsie o. B. Kleinhirn äusserlich anscheinend normal. Einlegen in Formol.

17. 1. Gehirnsektion: einige kleine rostfarbene Blutpunkte im Schnitt. Grosshirn o. B. Mikroskopische Präparate nicht angefertigt.

Kaninchen 41. Kleinhirnzerstörung.

15. 12. 13. 1. Blutentnahme zum Vorversuch. Trepanation über der linken Kleinhirnhemisphäre. Mechanische Zerstörung. Es treten unmittelbar darnach typische ataktische Störungen auf. Deutliche Manegebewegungen nach links. Tier fällt meist nach rechts, liegt passiv auf der linken Seite. Kopf stark nach links gedreht.

18. 12. Ernährung mit der Schlundsonde, da das Tier nicht sitzen kann. Es liegt immer noch dauernd auf der linken Seite.

20. 12. 2. Blutentnahme zum Hauptversuch.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Vorversuch | Hauptversuch |
| 1 | 1,0 | — | — | — |
| 2 | 1,0 | Grosshirn Mensch | — | + |
| 3 | 1,0 | Kleinhirn Mensch | | (+) |
| 4 | 1,0 | Grosshirn Kaninchen | — | + |
| 5 | 1,0 | Kleinhirn Kaninchen | — | + |
| 6 | 1,0 | Muskel Mensch | — | + |

21. 12. Das Tier kann heute wieder, wenn es vorsichtig hingesetzt wird, auf allen Vieren sitzen. Der Kopf wird aber immer noch extrem nach der Seite gehalten. Vgl. Bild 3, Taf. II.

Autopsie: Im Kleinhirn links deutlicher Herd, der blutig tingiert und erweicht ist. Fig. 11, Tafel III. Keine Zeichen einer Meningitis. Auch sonst keinerlei Veränderungen. Grosshirn o. B.

Mikroskopischer Befund: Grosser nekrotischer Herd, der bis an den vierten Ventrikel heranreicht. Ausgedehnte Blutung. Geringe entzündliche Veränderungen.

b) Einbringen von ätzenden Substanzen: Ätzencephalitis.

Kaninchen 13. Terpentinölverätzung. Gewicht 1600 g.

10. 12. 1. Blutentnahme zum Vorversuch. Trepanation über dem linken Occipitalhirn. Injektion von Spuren von Terpentinöl.

14. 2. Tier ist sehr abgemagert. Liegt meist auf der linken Seite.

2. Blutentnahme. Ansetzen des Hauptversuches.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Vorversuch | | Hauptversuch | |
| 1 | 1,0 | — | ((+)) | — | ((+)) | — |
| 2 | 1,0 inaktiviert | Kleinhirn Kaninchen | | | ((+)) | — |
| 3 | 1,0 | Grosshirn Kaninchen | ((+)) | — | + | (+) |
| 4 | 1,0 | Kleinhirn Kaninchen | — | — | (+) | ((+)) |
| 5 | 1,0 | Grosshirn Mensch | | | + | (+) |
| 6 | 1,0 | Kleinhirn Mensch | | | + | (+) |
| 7 | 1,0 | Grosshirn Kalb | | | ++ | + |
| 8 | 1,0 | Leber Kaninchen | ((+)) | — | ((+)) | — |
| 9 | 1,0 | Muskel Mensch | | | ((+)) | — |

18. 12. Da das Tier schwer krank aussieht und kaum mehr frisst, Dekapitation. Gehirn in toto in Formol. Starke Schwellung der linken Grosshirnhälfte. Kleinhirn o. B. Starke Injektion der Piagefässe. 22. 12. Gehirnsektion: Vgl. Fig. 8, Tafel III. Die ganze linke Grosshirnhemisphäre enorm geschwollen und im Frontalschnitt zu $^1/_3$ von einem tiefroten Blutextravasat eingenommen. Mehr derbe Schwellungen wie Ödem.

Mikroskopischer Befund: Vgl. Fig. 12 und 13, Tafel IV/V. Ausgedehnte Ätzencephalitis mit grossen Blutherden. Zentrale nekrotische Zone. Hyalinisierung. Relativ spärliche Auswanderung von Leukocyten. Ausgedehnte sekundäre Reizzone.

Kaninchen 46. Terpentinölverätzung. Gewicht 1550 g.

5. 1. 14. 1. Blutentnahme zum Vorversuch. Trepanation über der linken Grosshirnhemisphäre. Einbringen einer Spur Terpentinöl ins linke Grosshirn.

14. 1. Tier frisst gut. o. B.

2. Blutentnahme. Ansetzen des Hauptversuches.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Vorversuch | Hauptversuch |
| 1 | 1,0 | — | — | — |
| 2 | 1,0 | Grosshirn Mensch | ((+))?? | + |
| 3 | 1,0 | Kleinhirn Kaninchen | — | + |
| 4 | 1,0 | Nerv Hund | — | (+) |
| 5 | 1,0 | Leber Kaninchen | — | ++ |
| 6 | 1,0 | Testikel Mensch | — | — |
| 7 | 1,0 | Muskel Mensch | — | |

16. 1. Dekapitiert. Gehirn und Meningen makroskopisch o. B. In Formol eingelegt.

20. 1. Gehirnsektion: In der linken Hemisphäre kleine, ziemlich zirkumskripte, ödematöse, leicht verfärbte Zone. Keine Blutungen zu sehen. Kleinhirn intakt.

Kaninchen 45. Chromsäureverätzung. Gewicht 2000 g.

5. 1. 14. 1 Blutentnahme zum Vorversuch. Durch eine feine Kanüle wird mittels eines Drahtes ein kleiner Chromsäurekristall in die Gehirnmasse versenkt, nach vorheriger Trepanation über dem linken Grosshirn.

14. 1. 2. Blutentnahme. Ansetzen des Hauptversuches.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Vorversuch | Hauptversuch |
| 1 | 1,0 | — | — | — |
| 2 | 1,0 | Grosshirn Mensch | — | + |
| 3 | 1,0 | Kleinhirn Kaninchen | — | + |
| 4 | 1,0 | Nerv Hund | — | + |
| 5 | 1,0 | Leber Kaninchen | | + +[1] |
| 6 | 1,0 | Testikel Mensch | — | — |
| 7 | 1,0 | Muskel Mensch | — | |

16. 1. Tier getötet. Gehirn äusserlich o. B. Vielleicht ist die linke Grosshirnhemisphäre etwas geschwollen, Meningen o. B.

19. 1. Gehirnsektion: Nahe der Peripherie kleiner Erweichungsherd, braunrötlich gefärbt. Schnitte nicht angefertigt.

### c) Einbringen von septischem Material. Infektiöse Wundencephalitis.

Kaninchen 16. Staphylokokken-Infektion. Gewicht 2650 g.

15. 12. 13. 1. Blutentnahme zum Vorversuch. Trepanation über dem linken Occipitalhirn. Injektion einer Spur von Staphylokokken-Reinkultur in das linke Grosshirn. (Bodensatz einer älteren Bouillonkultur.)

[1]) Das hier und in Versuch Kan. 16 und 18 verwendete Organ war ein altes, zufälligerweise noch vorhandenes, unbrauchbares, weil unvollkommen entblutetes Substrat. Es wurde nur zu diesen zwei letzten Versuchen verwendet, weil das zu allen vorausgehenden Versuchen benutzte Material erschöpft war. Interessant ist es, dass es die Bedingungen der Kochprobe erfüllte und trotzdem sich zum Versuch als untauglich erwies. Abderhalden hat wiederholt auf diese gefährliche Fehlerquelle hingewiesen Sie ist dann gegeben, wenn nicht vollständig entblutete Organe mit einem Serum zusammengebracht werden, das Abwehrfermente auf rote Blutkörperchen oder Teile von solchen enthält, was bei den Versuchstieren infolge der bei der ersten Blutentnahme regelmäßig auftretenden, mehr oder weniger bedeutenden Blutungen ohne weiteres möglich erscheint. Diese Fehlerquelle lässt sich nebst sorgfältiger Vorbereitung der Organe eigentlich nur durch ihr exaktes Einstellen vermeiden.

20. 12. Das Tier erscheint vollkommen munter. 2. Blutentnahme zum Hauptversuch.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Vorversuch | | Hauptversuch | |
| 1 | 1,0 | — | ((+)) | — | | — |
| 2 | 1,0 | Grosshirn Mensch | | | | + |
| 3 | 1,0 | Kleinhirn Mensch | — | — | | + |
| 4 | 1,0 | Grosshirn Kaninchen | — | — | | + + |
| 5 | 1,0 | Kleinhirn Kaninchen | | | | + + |
| 6 | 1,0 | Muskel Mensch | ((+)) | — | | |
| 7 | 1,0 | Leber Kaninchen | — | — | | — |

28. 12. Tier dekapitiert. Am Boden des Gehirnstammes (Basalgangliengegend) eine leicht blutig verfärbte Stelle. Schwellung der ganzen linken Seite. Sonst nichts Auffälliges. Liquor klar. Meningen o. B. Gehirn in toto in Formol 4 % ig.

2. 1. Gehirnsektion: Frontalschnitte. Entsprechend der Stelle an der Basis ein keilförmiger Herd im Hirnstamm unterhalb des Aquäductus Sylvii. Sonst o. B. Kleinhirn erscheint normal.

Histologischer Befund: Grosser hämorrhagischer Herd. Im Vordergrund steht die kleinzellige Infiltration. Keine eigentliche aber wahrscheinlich beginnende Abszedierung. Färbung auf Bakterien nach Gram negativ.

Kaninchen 17. Streptokokken-Infektion. Gewicht 2300 g.

13. 12. 1. Blutentnahme zum Vorversuch. Freilegung des linken Grosshirns an zirkumskripter Stelle. Mittels eines durch eine feine Kanüle durchgeführten Drahtes wird etwas Streptokokken-Bouillon-Kultur (älteres, nicht besonders virulentes Material) in das Occipitalhirn eingebracht.

20. 12. Das Tier hält den Kopf etwas schief zur linken Seite. 2. Blutentnahme zum Hauptversuch.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Vorversuch | | Hauptversuch | |
| 1 | 1,0 | — | ((+)) | — | | — |
| 2 | 1,0 | Grosshirn Mensch | ((+)) | — | | + |
| 3 | 1.0 | Kleinhirn Mensch | | | | ((+)) |
| 4 | 1,0 | Grosshirn Kaninchen | | | | + |
| 5 | 1,0 | Kleinhirn Kaninchen | — | — | | + |
| 6 | 1,0 | Muskel Mensch | ((+)) | — | | — |
| 7 | 1,0 | Leber Kaninchen | | | | — |

23. 12. Tier getötet. Meningen o. B. Gehirn anscheinend intakt. Formol 4 % ig.

28. 12. Gehirnsektion: In der Gegend des linken Thalamus opticus richtiger, kleiner, mit flüssigem Eiter gefüllter Abszess, umsäumt von einem hämorrhagischen Herd. Vgl. Fig. 7, Taf. III. Schwellung der ganzen Umgebung. Kleinhirn o. B.

Mikroskopischer Befund: Kleine Abszesshöhle mit Detritus und zahlreichen Eiterkörperchen gefüllt. Blutung. Pigmentschollen. Hämorrhagisch nekrotische Mantelzone. Auch sonst im Herd stark fleckförmige Anhäufung von polynukleären Leukocyten. Gramfärbung ergibt massenhaft Streptokokken in der Abszesshöhle.

Kaninchen 18. Staphylokokken-Infektion. Gewicht 1650 g.

17. 12. 1. Blutentnahme zum Vorversuch. Injektion von Spuren einer 4 Tage alten Staphylokokken-Bouillonkultur ins linke Grosshirn.

23. 12. Tier sieht krank aus. Frisst schlecht. 2. Blutentnahme zum Hauptversuch.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Vorversuch | Hauptversuch |
| 1 | 1,0 | — | ((+)) | — |
| 2 | 1,0 | Grosshirn Kaninchen | ((+)) | (+) |
| 3 | 1,0 | Kleinhirn Kaninchen | ((+)) | ++ |
| 4 | 1,0 | Muskel Kaninchen | ((+)) | — |
| 5 | 1,0 | Leber Kaninchen | ((+)) | — |

26. 12. Dekapitation. Gehirn äusserlich o. B. Einlegen in Formol.

30. 12. Gehirnsektion: Langgestreckter, leicht blutig tingierter Stichkanal durch die halbe Höhe der linken Hemisphäre. An seinem Ende minimaler gelblicher Herd. Sonst o. B. Nicht eingebettet.

Kaninchen 19. Staphylokokken-Infektion. Gew. 1790 g.

17. 12. 13. 1. Blutentnahme zum Vorversuch. Zerstörung des Grosshirns links durch einen feinen Draht. Einbringen von Spur Staphylokokken, Aufschwemmung in Bouillon.

23. 12. Tier sieht sehr matt und reduziert aus. Gewicht 1300 g. Keine meningitischen Symptome. 2. Blutentnahme. Ansetzen des Hauptversuches.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Vorversuch | Hauptversuch |
| 1 | 1,0 | — | — | — |
| 2 | 1,0 | Grosshirn Kaninchen | — | (+) |
| 3 | 1,0 | Kleinhirn Kaninchen | — | (+) |
| 4 | 1,0 | Muskel Kaninchen | — | — |
| 5 | 1,0 | Leber Kaninchen | — | — |

26. 12. Dekapitiert. Gehirn äusserlich o. B. in Formol. Präparat abhanden gekommen.

Kaninchen 40. Gewicht 2550 g. Streptokokken-Infektion.

10. 10. 13. 1. Blutentnahme zum Vorversuch. Injektion von $^1/_8$ ccm einer 14 Tage alten Streptokokken-Bouillonkultur, die sehr viele Zerfallsprodukte (Bodensatz) enthält, aber nicht mehr erheblich infektiös ist, in das linke Grosshirn. Es wird dabei versehentlich bis auf die Basis durchgestochen. Es fliesst viel Liquor ab.

11. 10. Das Tier hält seinen Kopf dauernd schief und nach der rechten Seite geneigt. Vgl. Fig. 2, Taf. I. Sonst kein besonderer Befund.

17. 12. Das Tier hat an Gewicht erheblich zugenommen, Gewicht 3750 g, hält aber seinen Kopf immer noch nicht ganz gerade. Keine Lähmungserscheinungen. 2. Blutentnahme zum Hauptversuch.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Vorversuch | | Hauptversuch | |
| 1 | 1,0 | — | ((+)) | — | | — |
| 2 | 1,0 | Grosshirn Kaninchen | — | — | | + |
| 3 | 1,0 | Kleinhirn Kaninchen | ((+)) | — | | + |
| 4 | 1,0 | Muskel Kaninchen | ((+)) | — | | — |

20. 12. Tier getötet. Gehirn äusserlich ohne Veränderungen. Gehirnsektion: Frontalschnitt. In der Gegend der linken inneren Kapsel erscheint die graue Substanz gegenüber der rechten Seite deutlich ödematös durchtränkt, an einer Stelle findet sich ein kleiner rostbrauner Fleck. Die Veränderung ist schon makroskopisch deutlich zu erkennen. Einlegen in Formol.

Mikroskopischer Befund: Im Schnitt stellt man schon bei Lupenvergrösserung fest, dass jetzt umgekehrt die linke Seite gegenüber der rechten, anscheinend infolge der Fixierung, geschrumpft ist. S. Fig 14, Taf. VI. Bei starker Vergrösserung erscheint die Grundsubstanz in dem affizierten Bezirk homogenisiert, zum Teil hyalinisiert und nekrotisch. Kernschwund, Pyknose, spärliche Nervenfasern, reichliche Vaskularisation. Um die Gefässe deutliche Rundzelleninfiltration. S. Fig. 15 u. 16. Taf. IV u. V.

Kaninchen 44. Infizierter Fremdkörper. Gew. 1750 g.

5. 1. 14. 1. Blutentnahme zum Vorversuch. Trepanation über dem linken Grosshirn. Versenken eines ca. 1 mm langen, nicht sterilen Drahtstückchens in das linke Grosshirn. Der Fremdkörper war mit Staphylokokkenmaterial infiziert.

14. 1. Tier sieht ziemlich krank aus. Gewicht 1500 g.

2. Blutentnahme. Ansetzen des Hauptversuches.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Vorversuch | Hauptversuch |
| 1 | 1,0 | — | (+) — | — |
| 2 | 1,0 | Grosshirn Mensch | (+) — | (+) |
| 3 | 1,0 | Kleinhirn Kalb | (+) — | (+) |
| 4 | 1,0 | Nerv Hund | (+) — | ((+)) |
| 5 | 1,0 | Leber Kaninchen | (+) — | + |
| 6 | 1,0 | Hoden Mensch | | — |

16. 1. Tier getötet. Linke Hemisphäre geschwollen, bedeutend weicher wie die rechte. Meningen o. B. Liquor klar. Piagefässe injiziert. Kleinhirn o. B.

20. 1. Gehirnsektion: Auf dem Frontalschnitt präsentiert sich ein länglicher, mit grüngelbem Eiter gefüllter, ziemlich grosser Abszess, in dessen Zentrum das Drahtstückchen gelegen ist. (S. Fig. 9 u. 10, Taf. III u. Fig. 19, Taf. VII). Die Umgebung des Herdes ist erweicht. Makroskopisch keine Blutung zu erkennen. Kleinhirn o. B.

## Ergebnisse.

Die Versuche über experimentelle Wundencephalitis lehren uns zunächst, dass bei krankhaften Veränderungen in irgendeinem Abschnitt des nervösen Zentralorgans schon nach ganz kurzer Zeit im Plasma der Versuchstiere (bei Kaninchen) streng organspezifische Abwehrfermente gegen Nervengewebe auftreten. Dabei lässt sich aber mittels des Dialysierverfahrens und unter den hier eingehaltenen Versuchsbedingungen nicht feststellen, dass diese Fermente auf bestimmte einzelne, anatomisch-topisch differente, bzw. funktionsselbständige Teile des zentralen oder peripheren Nervensystems eingestellt sind. Bei Herden, die sich, wie am Präparat einwandfrei zu erkennen ist, entweder nur auf das Grosshirn oder nur auf das Kleinhirn beschränken, oder lediglich in einem peripheren Nerven lokalisiert sind, werden die verschiedensten, dem Serum der betreffenden Versuchstiere vorgelegten Nervensubstrate (Grosshirn, Kleinhirn, peripherer Nerv) regelmäfsig gleichzeitig, aber in der Intensität ohne erkennbare Gesetzmäfsigkeit angegriffen. In einzelnen Fällen (z. B. Kaninchen 18) tritt sogar bei nachweisbar isolierter Grosshirnalteration die Reaktion im Dialysat

«Serum + Kleinhirn» viel deutlicher in Erscheinung, wie in der Probe «Serum + Grosshirn». Wir werden uns noch weiter unten mit der Frage zu beschäftigen haben, ob überhaupt aus derartigen, im Dialysierversuch sich zeigenden quantitativen Unterschieden irgendein klinischer Rückschluss auf die Art oder den besonderen Umfang der etwa zugrunde liegenden substantiellen Veränderungen in den betreffenden Organen gezogen werden darf. Ferner belegen unsere Versuchsresultate wiederum von neuem die Tatsache, dass zwar eine Organspezifität der Fermente für die verschiedenen Organe, für das einzelne Organ dagegen keine Spezifität für eine bestimmte Art besteht. Ich glaube, die einzelnen jedem Versuchsprotokoll beigegebenen Tabellen, und noch besser die am Schluss der Arbeit angefügte Übersichtstabelle, illustrieren das Verhalten der Fermente den zahlreichen artverschiedenen oder organgleichen Substraten gegenüber in anschaulicher und einwandfreier Weise.

Dass in einzelnen Fällen auch hier wiederum neben Nervengewebe Muskelgewebe zum Abbau kam, wird sich nach dem, was ich schon bei Besprechung der Fälle mit parenteraler Eiweisszufuhr ausgeführt habe, auch hier mit unseren Anschauungen von der strengen Spezifität der Abwehrfermente zwanglos vereinigen lassen. Man muss wohl auch für diese Ausnahmefälle annehmen, dass es sich um eine streng spezifische Reaktion der in dem Muskelsubstrat restierenden Nervengewebselemente handelt. Dass z. B. im Falle 4 zweifellos eine spezifische Reaktion vorliegt, obwohl in dem Einzelversuch alle Substrate angegriffen sind, und eine Kontrolle somit also zu fehlen scheint, darüber belehrt uns ein Blick auf Tabelle IV, aus der sich mehrfach (Kaninchen 16 und 17 und Patient O.) ergibt, dass das zu jenem Versuch verwendete Muskelsubstrat durchaus einwandfrei sein musste bezüglich seines Blutgehaltes und Gehaltes von auskochbaren, mit Ninhydrin positiv reagierenden Substanzen. Ich glaube auch, dass man gerade an diesem Beispiel in klarster und überzeugendster Weise die Unerlässlichkeit jener eingangs aufgestellten Forderung beweisen kann, die verlangt, dass man nicht nur neben den Substraten, deren Abbau in einem gegebenen Versuch eventl. zu erwarten steht, jeweils ein oder mehrere Kontrollorgane verwenden, sondern auch neben dem betreffenden Serum gleichzeitig verschiedene Kontrollseren mitlaufen lassen soll. Aus der Analyse und dem Zusammenhalt dieser vielfachen unter denselben Bedingungen erhobenen Befunde lassen sich Fehlerquellen, die bei dem die Methode noch nicht Beherrschenden häufig vorhanden sind, oder die sich auch bei dem Geübten dann und wann einmal einschleichen (Hülsendefekte etc.) sofort

erkennen. Gleichzeitig setzen uns aber die mit dieser Versuchsanordnung gewonnenen Resultate auch in den Stand, uns nicht nur die vollkommene, sondern auch die weitgehendste Zuverlässigkeit der serologischen Methode Abderhaldens klar vor Augen führen. Vgl. hierzu die Tabellen III bis VI.

### 4. Epidurale Tamponade.

Kaninchen 20. Gewicht 1650 g. Steriler Tampon.

17. 12. 13. 1. Blutentnahme zum Vorversuch. Trepanation über dem linken Grosshirn. Unterschieben eines sterilen Tampons zwischen Dura und Schädeldach.

22. 12. Tier vollkommen normal ausschend.

2. Blutentnahme zum Hauptversuch.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Vorversuch | Hauptversuch |
| 1 | 1,0 | — | — | — |
| 2 | 1,0 | Grosshirn Mensch | — | — |
| 3 | 1,0 | Kleinhirn Mensch | | — |
| 4 | 1,0 | Grosshirn Kaninchen | | — |
| 5 | 1,0 | Kleinhirn Kaninchen | — | — |
| 6 | 1,0 | Muskel Mensch | — | — |

24. 12. Autopsie. Tier dekapitiert. Es findet sich der Tampon noch an Ort und Stelle. Er hat sich tief in die Gehirnoberfläche eingedrückt. Die Dura ist aber im Bereich dieser Einsenkung makroskopisch nicht verändert. Auch sonst normaler Befund. Einlegen des ganzen Gehirns in 4 %iges Formol.

30. 12. Gehirnsektion: Auf dem Frontalschnitt findet sich nichts besonderes.

Mikroskopischer Befund: Die der Impressionsstelle entsprechenden Hirnabschnitte sind vollkommen intakt, es finden sich keinerlei pathologische Veränderungen. (Privatdozent Dr. Justi.)

Kaninchen 24. Gewicht 1650 g. Infizierter Tampon.

2. 1. 14. 1. Blutentnahme zum Vorversuch. Es wird ein infizierter, aus einer Staphylokokken enthaltenden Antrotomiewunde stammender Tampon zwischen Kranium und Dura des Frontallappens eingeschoben.

12. 1. Die Nahtstelle auf dem Kopfe zeigt keinerlei Besonderheiten. Nach dem Eröffnen entleert sich hier etwas Eiter.

2. Blutentnahme zum Hauptversuch.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Vorversuch | | Hauptversuch | |
| 1 | 1,0 | — | | — | ((+)) | — |
| 2 | 1,0 | Grosshirn Mensch | | — | ((+)) | ((+)) |
| 3 | 1,0 | Kleinhirn Mensch | | — | ((+)) | ((+)) |
| 4 | 1,0 | Nerv Mensch | | | ((+)) | ((+)) |
| 5 | 1,0 | Muskel Mensch | | — | ((+)) | — |
| 6 | 1,0 | Leber Kaninchen | | — | ((+)) | — |

14. 1. Dekapitiert. Auf der Dura findet sich da, wo der Tampon gelegen hatte, ein ca. linsengrosser, zirkumskripter eitriger Belag. Die übrige Duraoberfläche erscheint nicht verändert. Unter der Stelle des Belages ist die Gehirnoberfläche eingedrückt, ähnlich wie bei Kaninchen 20, aber nicht so tief wie dort. Gehirn in toto in Formol.

24. 1. Gehirnsektion: Frontalschnitt, zeigt keine Besonderheiten.

Mikroskopischer Befund: An der der Impressionsstelle entsprechenden Gehirnpartie zeigt sich ein deutlicher Erkrankungsherd. Die Grundsubstanz ist im Bereich des letzteren stark aufgefasert und imponiert als ein engmaschiges Netzwerk, dessen Maschen zum Teil mit Flüssigkeit gefüllt sind. Daneben finden sich nekrotische, durch ihre homogene Färbung zu erkennende Partien und in der Umgebung der Gefässe deutliche Rundzellenanhäufung. Die entsprechende Stelle der anderen Hemisphäre dagegen lässt durchaus normale Verhältnisse erkennen.

Dass der Druck eines Tampons bei geschlossener Dura genüge, um Fermente gegen Nervengewebe zu mobilisieren, berichtet uns Ahrens. Es ist aber aus dem kurzen Kongressbericht nicht zu ersehen, ob es sich um sterile oder infizierte Tampons gehandelt hat. Ich kann infolgedessen meine eigenen zwei Befunde nicht ohne weiteres mit den Ahrensschen in Beziehung setzen. Jedenfalls erscheint es aber bemerkenswert, dass mein Versuchstier 20 das Verweilen des sterilen Tampons trotz der tiefen von ihm gesetzten Impression an der Gehirnoberfläche nicht mit einer spezifischen Fermentbildung beantwortete, und dass dieses serologische Resultat zusammenfällt mit dem makroskopisch wie mikroskopisch vollkommen normalen anatomischen Befund gerade jener Gehirnpartien, die für eine durch den Tampondruck ausgelöste Läsion und sekundäre Abgabe plasmafremder Elemente an das Blut doch in erster Linie in Betracht gekommen wären. Bei dem Versuchstier 24 dagegen trat deutlicher Abbau aller Nervensubstratqualitäten ein. An der Stelle, wo der infizierte Tampon gelegen war,

hatte sich ein deutlicher, zirkumskripter, extraduraler Eiterherd gebildet. Die Einsenkungsstelle an der Gehirnoberfläche war hier dagegen erheblich geringer wie bei Kaninchen 20. Im histologischen Präparat zeigten sich aber dafür in den dieser Eindellung benachbarten Gehirnpartien die soeben beschriebenen, erheblichen, degenerativ entzündlichen Veränderungen, die uns die sichtbare Erklärung geben für das Resultat des Dialysierversuches. Damit wird uns vielleicht aber auch verständlich, weshalb bei Patienten mit komplizierten Otitiden, bei denen der Prozess bis zur Dura heranreicht, mitunter Gehirnabbau bzw. Nervengewebsabbau nachweisbar ist, mitunter aber auch nicht. Es wird sich in diesen Fällen eben darum handeln, ob der noch ausserhalb der schützenden Wand der Dura gelegene Eiterherd mit seinen infektiös-toxischen Wirkungen das Gehirn schon tangiert hat, mit anderen Worten, ob sich hier schon induzierte degenerativ-encephalitische Prozesse abspielen oder nicht. Ich glaube, der Versuchsausfall und die entsprechenden differenten ihm zugrunde liegenden anatomischen Befunde geben uns nicht nur für diese Auffassung einen eindeutigen Beleg, sondern sie demonstrieren auch vollkommen deutlich die Zuverlässigkeit der Methode Abderhaldens zur serologischen Diagnose der Organfunktionen.

### 5. Chloroform-Narkose.

Kaninchen 22. Gewicht 1550 g.

21. 12. 13. 1. Blutentnahme zum Vorversuch.

Eine halbe Stunde später wird das Tier ca. 10 Minuten lang in ganz oberflächlicher, wiederholt unterbrochener Chloroform-Narkose gehalten.

31. 12. Heute wieder ca. 5 Minuten lang chloroformiert.

7. 1. 2. Blutentnahme. Ansetzen des Hauptversuches.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Vorversuch | | Hauptversuch | |
| 1 | 1,0 | — | ((+)) | — | ((+)) | — |
| 2 | 1,0 | Grosshirn Mensch | ((+)) | — | ((+)) | — |
| 3 | 1,0 | Muskel Mensch | ((+)) | — | ((+)) | — |
| 4 | 1,0 | Nerv Mensch | | | ((+)) | — |
| 5 | 1,0 | Thymus Schwein[1]) | | | ++ | + |
| 6 | 1,0 | Grosshirn Kaninchen | ((+)) | — | ((+)) | — |

[1]) Dieses Organ war frisch bereitet und sollte zu seiner Eichung hier mitlaufen. Es erwies sich aber, wie auch eine Reihe anderer Versuche ergab, als nicht brauchbar, da es bei Tier und Mensch regelmäfsig stark positiv reagierte (S. auch Fall VI und XIV.)

Auf das Auftreten einer positiven Abderhaldenschen Seroreaktion nach Narkosen, besonders nach Lumbalanästhesie, hat ebenfalls Ahrens aufmerksam gemacht. Bei mehreren vor und nach einer Inhalationsnarkose daraufhin untersuchten Patienten konnte ich diese Befunde vollkommen bestätigen (konfer. Fall XV und XVI). Sie geben uns für die Art der diagnostisch-klinischen Verwertung der Methode nicht unwichtige Direktiven. Ich verweise hierfür auf das Kapitel: «Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse». Zu obigen Versuchen sei nur noch erwähnt, dass bei dem Tier die Narkose wahrscheinlich zu oberflächlich war und viel zu kurze Zeit dauerte, als dass eine die Fermentbildung auslösende toxische Wirkung im Zentralnervensystem hätte zustande kommen können.

### 6 Quetschung eines peripheren Nerven.

Kaninchen 43. Gewicht 1625 g.

2. 1. 14. 1. Blutentnahme zum Vorversuch. Das Tier war versehentlich fünf volle Tage in Karenz gehalten. Ist sehr matt und abgemagert. Freilegung des linken Plexus brachialis und energische Quetschung desselben.

12. 1. Der linke Vorderfuss zeigt eine deutliche schlaffe Lähmung. Die Muskulatur ist stark atrophisch. Das Tier ist sonst wieder vollkommen normal. Gewicht 1750 g.

2. Blutentnahme, Hauptversuch.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Vorversuch | Hauptversuch |
| 1 | 1,0 | — | — | ((+)) | — |
| 2 | 1,0 | Grosshirn Mensch | — | + + | + |
| 3 | 1,0 | Kleinhirn Kalb | — | + | (+) |
| 4 | 1,0 | Nerv Mensch | | + | (+) |
| 5 | 1,0 | Muskel Kaninchen | ((+))? | (+) | ((+)) |
| 6 | 1,0 | Leber Kaninchen | — | — | — |

Dass bei Neuritiden und Degeneration der peripheren Nerven im Blute Fermente auftraten, die auch Muskelsubstrat anzugreifen imstande sind, muss eigentlich a priori erwartet werden. Denn wir wissen, dass Muskelelemente zugrunde gehen, sobald sie von den direkt innervierenden Ganglienzellen in den Vorderhörnern des Rückenmarkes oder in den funktionell gleichwertigen Hirnpartien abgetrennt sind. Wenn der Muskelschwund auch nicht, wie wohl allgemein angenommen wird, in jedem einzelnen Falle degenerative Veränderungen aufweist, sondern sehr häufig lediglich in einer einfachen Verminderung der

kontraktilen Substanz bestehen kann, so spielen doch zweifellos dabei Alterationen in der chemischen Zusammensetzung des Muskelgewebes regelmäßig eine wesentliche Rolle. Diese allein können aber schon genügen, die bisher in typischer Weise ablaufenden Zellfunktionen innerhalb des betroffenen Muskels schädigend so zu modifizieren, dass an das Blut plasmafremde Stoffe abgegeben werden, oder aber sie sind an und für sich schon der Ausdruck einer derartigen Schädigung selbst. Ich möchte, um von unserem Thema nicht allzuweit abzuschweifen, mich hier auf diese wenigen Worte beschränken und nur noch hervorheben, dass dieser Versuch in der Hauptsache aus dem Gesichtspunkte hervorgegangen ist, auch im Experiment zu zeigen, dass, ähnlich wie beim Gehirn, auch bei degenerativen Prozessen im peripheren Nervensystem mit Hülfe des Dialysierverfahrens wenigstens nachweisbare, funktionsspezifische Abwehrfermente anscheinend nicht auftreten.

## II. Klinisch-serologische Untersuchungen.

Bezüglich der Technik verweise ich auf die weiter oben unter «Methodik und Technik» gegebenen Ausführungen und auf Seite 141 ff der Abderhaldenschen «Abwehrfermente des tierischen Organismus». Hervorheben möchte ich ausdrücklich, dass es mir bei meinen Untersuchungen der klinischen Fälle, wie auch sonst, keineswegs auf erdrückende «Massenresultate» ankam. Mir schien vielmehr ein sorgfältig vorbereitetes, nach ganz bestimmten Gesichtspunkten ausgewähltes, und unter allen Kautelen geprüftes Material für die kritische Beurteilung weit besser geeignet zu sein -- zumal auf einem Gebiete, das für uns doch noch absolutes Neuland darstellt — als eine vielfach leider immer noch angestrebte gewaltige Anhäufung von Versuchsresultaten mit lediglicher Angabe der Treffer und Versager in Prozenten, ohne eingehende Würdigung des ganzen klinischen Bildes, dafür aber ausgestattet mit den letzten praktischen Konsequenzen eines langjährigen Forschers.

Im Folgenden sind die Protokolle so in Gruppen geordnet, wie sich letztere aus klinisch-diagnostischen Erwägungen heraus ganz von selbst gebildet haben. Die aus den serologischen Befunden für die Klinik der otogenen intrakraniellen Komplikationen sich ergebenden Perspektiven sind dann mit dem der ganzen Arbeit zugrunde liegenden Material kritisch und zusammenfassend verarbeitet.

1. Patienten mit normalen Gehörorganen und gesundem Nervensystem.

Nur der Vollständigkeit halber sei hier angeführt, dass im Laufe meiner Untersuchungen eine ganze Reihe derartiger Fälle mit den verschiedenen Nervengewebssubstraten und anderem Organmaterial zur Untersuchung kam. Teils wurden dieselben eigens zu diesem Zwecke ausgewählt, teils ergab sich dies ganz von selbst dadurch, dass wir bei unseren Dialysierversuchen zur Tumordiagnose diese Seren jenen zu einem gemeinsamen kombinierten Versuche einfach anschlossen. Wie nach den Feststellungen von Lampé, Papazolu und Anderen zu erwarten war, zeigte sich auch in unseren Versuchen, dass das Serum gesunder Menschen proteolytische Fermente, auch solche, die auf verschiedene Nervengewebssubstrate eingestellt sind, nicht führt, und dass andererseits, beim Vorhandensein von z. B. auf Karzinom eingestellten Fermenten, die letzteren einen durchaus spezifischen Charakter tragen. In der Tabelle VI ist eine dieser Versuchskombinationen wiedergegeben.

2. Hirnabszesse.

I. Sch., Otto, 12 Jahre, Schläfenlappenabszess rechts.

31. 8. 13. Ausgedehnte Sinusthrombose. Extraduraler Abszess. Blutentnahme zu Beginn der ersten Narkose. Entleerung eines grossen Abszesses im linken Temporallappen. Keine meningitischen Erscheinungen. Fazialis intakt. Taubstummes Kind. Lumbalpunktion nicht ausgeführt.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion |
|---|---|---|---|
| 1 | 1,5 | — | — |
| 2 | 1,5 | Grosshirn Mensch | + + |
| 3 | 1,5 | Kleinhirn Mensch | + |
| 4 | 1,5 | Muskel Mensch | + |
| 5 | 1,5 | Leber Kaninchen | — |
| 6 | 1,5 | Nerv Mensch | + |

5. 9. 13. Erste meningitische Erscheinungen. Exitus am 8. 9. 13 an Meningitis. Starkes Hirnödem. Ventrikelhydrops. Diffuse eitrige Meningitis. Grosser Schläfenlappenabszess. Kleinhirn o. B.

II. T., Selma, 20 Jahre, Schläfenlappenabszess rechts.

9. 9. 13. 1. Blutentnahme. Das Material wurde während meiner Beurlaubung Herrn Professor Abderhalden überwiesen, der die serologische Untersuchung freundlichst übernahm. Die erste Probe war

durch irgendein Versehen mit Karbollösung verunreinigt und unbrauchbar geworden. Der mit einer 2. Blutprobe angesetzte Dialysierversuch ergab deutlichen Gehirnabbau. Die Patientin bot zu dieser Zeit keine Zeichen von Meningitis. Labyrinth funktionsfähig. Fazialis intakt.

9. 12. 13. Da seit wenigen Tagen nach Fortlassen des Tampons die Gehirnfistel endgültig geschlossen ist und klinisch keinerlei zerebrale Symptome mehr bestehen (eine im rechten Arm anfänglich vorhandene geringe Parese ist verschwunden), wird die 3. Blutentnahme vorgenommen.

Ansetzen des Versuches.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion |
|---|---|---|---|
| 1 | 1,5 | — | — |
| 2 | 5 ccm Aq. dest. | Grosshirn Mensch 5 mal | — |
| 3 | 1,5 ccm inaktiv | Grosshirn Mensch | — |
| 4 | 1,5 | „ „ | + |
| 5 | 1,5 | Grosshirn Kalb | + + |
| 6 | 5 ccm Aq. dest. | Kleinhirn Mensch | — |
| 7 | 1,5 ccm inaktiv | „ „ | — |
| 8 | 1,5 | „ „ | + |
| 9 | 1,5 | Kleinhirn Kalb | (+) |
| 10 | 1,5 | Muskel Mensch | — |
| 11 | 1,5 | Nerv Mensch | + |

Ausgang in Heilung. Zurzeit vollkommen beschwerdefrei. Operationswunde geheilt.

III. H., Auguste, 54 Jahre. Schläfenlappenabszess links.

27. 12. 13. Patientin wird bewusstlos eingeliefert. Typische sensorische Aphasie. 1. Blutentnahme vor Beginn der Narkose. Die Operation deckt ein Cholesteatom auf. Dura nur an ganz zirkumskripter, stecknadelkopfgrosser Stelle über dem Tegmen tympani erkrankt. Inzision des Schläfenlappens entleert einen grossen Abszess. Keine menigitischen Symptome. Fazialis intakt. Labyrinth funktionsfähig.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion |
|---|---|---|---|
| 1 | 1,5 | — | — |
| 2 | 1,5 | Grosshirn Mensch | + |
| 3 | 1,5 | Kleinhirn Mensch | + |
| 4 | 1,5 | Muskel Mensch | ((+)) |

Im weiteren Verlauf Einsetzen meningitischer Symptome. Exitus letalis.

Gehirnsektion: Geringe Trübung des Liquors. Ventrikelhydrops relativ gering. Grosser Schläfenlappenabszess, zum grössten Teil von einer dicken Kapsel umgeben. In den benachbarten, ausserhalb der letzteren gelegenen Gehirnpartien ausgedehnte Encephalitis. Abszess vollständig entleert. Kleinhirn o. B.

Aus dem Ausfall der Reaktionen obiger drei Fälle darf man, glaube ich, vorläufig nur den einen Schluss ziehen, dass beim Vorhandensein eines Hirnabszesses regelmäfsig im Serum des betreffenden Patienten Fermente vorhanden sind, die Gehirn und peripheren Nerv abbauen. Auch hier zeigt sich, dass eine Spezifität der Art für die Fermente nicht besteht. Die Fermente des Menschenserums greifen nicht nur ihnen vorgelegtes Organ vom Menschen, sondern auch z. B. vom Kalb (I) an. Eine regelmäfsige Differenz in der Stärke der Reaktion zugunsten des Grosshirns lässt sich auch hier nicht konstatieren. In zwei Fällen (I und III) gelangte auch Muskelgewebe zum Abbau. Ein Kleinhirnabszess stand mir leider für den Dialysierversuch nicht zur Verfügung.

### 3. Meningitis.

Einen einwandsfreien Fall von Meningitis hatte ich nicht Gelegenheit zu untersuchen. Wohl war ich durch die Liebenswürdigkeit von Herrn Privatdozent Grund in den Besitz einer Blutprobe von einem Patienten mit meningitischen Erscheinungen gelangt. Der Fall erschien mir aber, da es sich wahrscheinlich um eine basale gummöse Affektion handelte (Wassermann positiv), für eine Einreihung unter die hier verwerteten Fälle klinisch nicht eindeutig genug. Ich sehe aus diesem Grunde auch ganz davon ab, das zugehörige Versuchsprotokoll an dieser Stelle zu verwerten. Es ist aber von anderer Seite schon nachgewiesen, dass auch bei Meningitis ein Abbau von Nervengewebe zu konstatieren ist. So hat z. B. Zange auf der letzten Tagung des Vereins Sächs.- Thür. Ohrenärzte in Jena über derartige Beobachtungen berichtet und für die praktische Verwertung der Methode in Kürze einige leitende Gesichtspunkte gegeben.

### 4. Extradurale Abszesse.

IV. H., Hermann. Otitis media acuta. Mastoiditis. Keine Zeichen einer intrakraniellen Komplikation. Labyrinth funktionsfähig. Fazialis o. B.

6. 12. 1913. Blutentnahme vor Beginn der Narkose. Antrotomie. Freilegung eines extraduralen und perisinuösen Abszesses. Ausgedehnte Ostitis im Warzenfortsatz. Versuch angesetzt.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion |
|---|---|---|---|
| 1 | 1,5 | — | — |
| 2 | 1,5 | Grosshirn Mensch | (+) |
| 3 | 1,5 | Kleinhirn Mensch | + |
| 4 | 1,5 | Grosshirn Kalb | + |
| 5 | 1,5 | Leber Kaninchen | ((+)) |
| 6 | 1,5 | Muskel Mensch | — |

Weiterer Verlauf ohne besondere Störungen.

V. Sch., Richard, 16 Jahre. Otitis media acuta. Mastoiditis. Starke Schwellung und Fluktuation der Weichteile hinter dem Ohr. Keine Zeichen einer intrakraniellen Komplikation. Labyrinth funktionsfähig. Fazialis o. B.

20. 12. Blutentnahme direkt vor Beginn der Narkose. Antrotomie deckt einen grossen subperiostalen Abszess auf mit starker Infiltration der Weichteile und Muskulatur in weiter Ausdehnung hinter dem Ohr. Ferner einen markstückgrossen extraduralen Abszess mit Granulationen auf der Dura. Ansetzen des Versuches.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion |
|---|---|---|---|
| 1 | 1,5 | — | — |
| 2 | 1,5 | Grosshirn Mensch | + |
| 3 | 1,5 | Kleinhirn Mensch | + |
| 4 | 1,5 | Muskel Mensch | + |

Normaler Heilungsverlauf.

Interessant ist hier der Abbau von Muskulatur bei bestehender starker Infiltration der Weichteile und der Muskulatur hinter dem Ohr, ein Befund, wie er bei den beiden anderen Fällen von extraduralem Abszess nicht zu erheben war, und bei denen auch das Muskelsubstrat im Versuch nicht angegriffen wurde. (Ev. auch nicht vollkommen entnervtes Substrat?)

VI. M., Paul, 45 Jahre. Otitis media chronica rechts. Cholesteatom. Bogengangfistel. Labyrinthitis. Vollständige Surditas. Labyrinth aber kalorisch noch erregbar. Ausgedehnter extraduraler Herd am Sinus und der Dura der hinteren Schädelgrube. Keine meningitischen Symptome. Vielleicht besteht eine minimale Parese im Mundast des rechten Fazialis.

6. 1. Blutentnahme vor der Operation. Ansetzen des Versuches.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 1,5 | — | ((+)) | — |
| 2 | 1,5 | Grosshirn Mensch | ((+)) | — |
| 3 | 1,5 | Muskel Mensch | — | — |
| 4 | 1,5 | Nerv Mensch | — | — |
| 5 | 1,5 | Thymus Schwein[1]) | +++ | ++ |
| 6 | 1,5 | Grosshirn Kaninchen | — | — |

### 5. Unkomplizierte Mastoiditis.

VII. Tr., Agnes, 24 Jahre.

Otitis media acuta. Mastoiditis. Infiltrat der Weichteile und der Muskulatur. Subperiostaler Abszess. Sinus oder Dura nirgends freiliegend. Dagegen liegt der absteigende Teil des Nervus facialis an der Vorderwand einer weit in den Sporn vorgeschobenen Zelle von Granulationen bedeckt auf einer Strecke von 1—1½ cm vor. Mimische Muskulatur vollkommen intakt. Mittelohrschwerhörigkeit. Keine Zeichen von Meningitis. Vitium cordis.

7. 1. 14. Blutentnahme vor der Operation. Ansetzen des Versuches.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion |
|---|---|---|---|
| 1 | 1,5 | — | — |
| 2 | 1,5 | Grosshirn Mensch | — |
| 3 | 1,5 | Muskel Mensch | (+)[2]) |
| 4 | 1,5 | Leber Kaninchen | — |

Weiterer Verlauf ohne Störungen.

VIII. K., Wilhelmine, 60 Jahre.

Otitis media acuta. Mastoiditis. Weichteile ohne besondere Veränderungen. Kein subperiostaler Abszess. Mittelohrschwerhörigkeit. Fazialis o. B. Labyrinth intakt.

7. 1. 14. Blutentnahme vor Beginn der Narkose. Antrotomie. Mäßige ostitische Veränderungen. Dura oder Sinus sind aber nirgends erreicht.

[1]) Vgl. hierzu Kaninchen 22, S. 53, Fussnote.

[2]) Vgl. hierzu das unter Fall V. gesagte und die zugehörige Tabelle.

Ansetzen des Versuches.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion |
|---|---|---|---|
| 1 | 1,5 | — | — |
| 2 | 1,5 | Grosshirn Mensch | — |
| 3 | 1,5 | Muskel Mensch | — |
| 4 | 1,5 | Leber Kaninchen | — |

Normaler Heilungsverlauf.

### 6. Unkomplizierte Mittelohraffektionen.

IX. K., Oswald, 24 Jahre.

Typische Mittelohrschwerhörigkeit. Otitis media chronica simplex. Sonst vollständig gesunder Mann. Ausser Schwerhörigkeit keinerlei Beschwerden.

9. 12. 13. Blutentnahme. Versuch.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion |
|---|---|---|---|
| 1 | 1,5 | — | — |
| 2 | 1.5 inaktiviert | Grosshirn Mensch | — |
| 3 | 1,5 | Grosshirn Mensch | — |
| 4 | 1,5 | Grosshirn Kalb | — |
| 5 | 1,5 | Kleinhirn Mensch | — |
| 6 | 1,5 | Kleinhirn Kalb | — |

X. Sch., Ernst, 17 Jahre.

Otitis media purulenta subacuta. Mittelohrschwerhörigkeit. Keinerlei Zeichen einer Komplikation. Sonst völlig gesunder Mensch.

13. 12. 13. Blutentnahme. Ansetzen des Versuches.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion |
|---|---|---|---|
| 1 | 1,5 | — | — |
| 2 | 1,5 | Grosshirn Mensch | — |
| 3 | 1,5 | Kleinhirn Mensch | — |
| 4 | 1,5 | Nerv Hund | — |
| 5 | 1,5 | Muskel Mensch | — |

XI. N., Hermann, 17 Jahre.

Abgelaufene unkomplizierte Otitis media purulenta. Keine sonstige Erkrankung. Keinerlei Zeichen einer Komplikation.

13. 1. 14. Blutentnahme. Ansetzen des Versuches.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 1,5 | — | (+) | — |
| 2 | 1,5 | Grosshirn Mensch | (+) | — |
| 3 | 1,5 | Schilddrüse Mensch | (+) | — |
| 4 | 1,5 | Hoden Mensch | ((+)) | — |
| 5 | 1,5 | Karzinom Mensch | ((+)) | — |

XII. B., Paul, 20 Jahre.

Otitis media purul. chronica. Rezessus-Eiterung. Keinerlei Zeichen, die auf eine Komplikation hinweisen. Mittelohrschwerhörigkeit. Im übrigen völlig gesunder Mann.

13. 1. 14. Blutentnahme, Versuch.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 1,5 | — | ((+)) | — |
| 2 | 1,5 | Grosshirn Mensch | — | — |
| 3 | 1,5 | Schilddrüse Mensch | ((+))? | — |
| 4 | 1,5 | Hoden Mensch | ((+)) | — |

Wie zu erwarten stand, trat bei allen diesen, abgesehen von einer reinen Mittelohraffektion, klinisch vollkommen gesunden Menschen in keinem Falle eine positive Reaktion mit den verschiedensten Geweben auf.

### 7. Periphere Fazialislähmung.

XIII. Str., Emma, 37 Jahre. Otogene Fazialis-Paralyse. Otitis media purul. chronica. Cholesteatom. Fistel im horizontalen Bogengang. Fazialis zwischen ovalem Fenster und Bogengang freiliegend und in Granulationen eingebettet, Labyrinth akustisch aber nicht kalorisch erregbar. Fazialislähmung besteht seit mehreren Wochen. Keine Zeichen einer intrakraniellen Komplikation.

3. 1. 14. Blutentnahme vor Beginn der Narkose. Versuch.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion |
|---|---|---|---|
| 1 | 1,5 | — | — |
| 2 | 1,5 | Grosshirn Mensch | + |
| 3 | 1,5 | Kleinhirn Mensch | + |
| 4 | 1,5 | Muskel Mensch | ((+)) |

Auch im weiteren Verlauf keine zerebralen Erscheinungen.

XIV. B., Max, 32 Jahre. Rheumatische Fazialislähmung. Vor 2 bis 3 Monaten infolge Erkältung schiefes Gesicht. Fazialis rechts komplett paralytisch. Deutliche Entartungsreaktion (Dr. Grund). Sonst gesunder kräftiger Mann.

6. 1. 14. Blutentnahme. Versuch.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 1,5 | — | ((+)) | — |
| 2 | 1,5 | Grosshirn Mensch | + | (+) |
| 3 | 1,5 | Muskel Mensch | (+) | ((+)) |
| 4 | 1,5 | Nerv Mensch | + | (+) |
| 5 | 1,5 | Thymus Schwein[1]) | +++ | ++ |
| 6 | 1,5 | Grosshirn Kaninchen | + | (+) |

Die Befunde stehen in Übereinstimmung mit jenen einer Reihe anderer Untersucher, die ebenfalls bei Neuritiden Muskel- und Nervenabbau feststellen konnten. Vgl. dazu auch die Versuchstabelle von Kaninchen 43, Seite 54, und die dort gegebenen Ausführungen.

## 8. Narkose.

XV. Tr., Agnes, 24 Jahre (s. auch Versuch VII). Otitis media acuta purulenta.

7. 1. 14. Blutentnahme zum Vorversuch, der zeigt, dass Nervensubstrat nicht abgebaut wird. Im Anschluss daran Antrotomie mit einstündiger Chloroformnarkose.

15. 1. 2. Blutentnahme. Ansetzen des Hauptversuches.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Vorversuch | Hauptversuch |
| 1 | 1,5 | — | — | ((+)) — |
| 2 | 1,5 | Grosshirn Mensch | — | ++ + |
| 3 | 1,5 | Muskel Mensch | — | + (+) |
| 4 | 1,5 | Leber Kaninchen | — | ((+)) — |

[1]) Vergl. hierzu S. 53, Fussnote.

XIV. K., Wilhelmine, 60 Jahre (s. auch Versuch VIII). Otitis media purulenta. Mastoiditis. Infiltrat der Weichteile.

7. 1. 14. Blutentnahme zum Vorversuch (Nervengewebe nicht abgebaut). Unmittelbar nachher Antrotomie in dreiviertelstündiger Chloroformäthernarkose.

15. 1. 2. Blutentnahme.

| Hülse | Serum | Organ: geprüft | Reaktion | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Vorversuch | Hauptversuch |
| 1 | 1,5 | — | — | — |
| 2 | 1,5 | Grosshirn Mensch | — | + |
| 3 | 1,5 | Muskel Mensch | — | — |
| 4 | 1,5 | Leber Kaninchen | — | — |

Die Resultate beider Versuchsreihen zeigen den Einfluss der Narkose auf das Auftreten spezifischer proteolytischer Fermente gegen Nervengewebssubstrat.

9. Einfluss von Medikamenten: Pituitrin.

Vgl. hierzu die Mitteilungen über parenterale Eiweisszufuhr unter experimentellen Untersuchungen im speziellen Teil (Seite 40).

## 3. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse und Schluss.

Zunächst können wir die Befunde früherer Experimentatoren und Untersucher bestätigen, dass je nach der Qualität des im Gehirn gesetzten Reizes verschiedene Formen von traumatischer Encephalitis erzeugt werden, und zwar, indem wir uns an die Einteilung Friedmanns halten,

1. durch aseptische Verwundung eine mit zentraler Nekrobiose einhergehende, chronisch-interstitielle Encephalitis,

2. durch Einbringung von Causticis eine stürmische akute Gewebsentzündung, und endlich

3. durch Injektion infektiösen Materials eine typische Vereiterung.

Da die Versuchstiere frühzeitig starben oder aus äusseren Gründen meist wenige Tage nach dem operativen Eingriff dekapitiert wurden, gibt uns das histologische Präparat fast ausschliesslich Bilder aus der Frühperiode aller dieser Encephalitisformen wieder. In allen Fällen war der pathologische Prozess durchaus auf die ursprünglich verletzten Ab-

schnitte des Gehirnes beschränkt geblieben, so dass nie eine gleichzeitige Beteiligung von Gross- und Kleinhirn zu konstatieren war. In 2 Fällen gelang es, typische, schon makroskopisch deutlich zu erkennende Grosshirnabszesse zu erzeugen.

Es hat sich dann auch ergeben, dass bei Kaninchen die Blutentnahme unschwer und ohne das Versuchsresultat zu beeinflussen aus der Carotis communis erfolgen kann, da die Tiere eine einseitige Ligatur der Halsschlagader ohne irgendwelche klinisch oder serologisch in Erscheinung tretende Störungen ertragen.

Bezüglich der Darstellung der Gehirnsubstrate ist zu betonen, dass eine rein mechanische Entfettung der Organe nicht genügt. Die Fermente können anscheinend durch die gewissermafsen isolierende Fettschicht hindurch die spezifischen Zell- und Gewebselemente nicht erreichen. In einem für die Entscheidung dieser Frage geeigneten Tierversuch konnte dies in klarer Weise gezeigt werden. Auf die übliche Art vorbereitetes Gehirnmaterial wurde nämlich mit mechanisch minutiös zerkleinertem und durch ein Koliertuch wiederholt durchgepresstem Substrat in getrennten Hülsen einem auf Nervengewebe eingestellte Fermente führenden Serum gleichzeitig und unter denselben Versuchsbedingungen vorgesetzt. Das erstere wurde deutlich abgebaut, das letztere dagegen nicht. Es muss also Nervengewebe vorher stets mit Tetrachlorkohlenstoff im Soxhlet vollständig erschöpft werden.

Im übrigen gestaltet sich die Darstellung der Organe bei einiger Übung und Sorgfalt nicht übermäfsig schwierig. Nochmals betonen möchte ich, dass auf die zweckmäfsige Auswahl, hauptsächlich unter Berücksichtigung der Provenienz der Organe, die grösste Sorgfalt zu verwenden ist. Einwandfrei zubereitetes Material muss unbegrenzt haltbar sein, vorausgesetzt, dass es absolut steril und an kühlem Orte aufbewahrt und bei den Entnahmen zum Versuch nicht sekundär wieder infiziert oder sonstwie verunreinigt wird. Meine eigenen Organe sind zum Teil 5 bis 6 Monate alt und haben mir noch nie versagt. Ganz besonderer Wert muss auf die Eichung der Organe gelegt werden, denn es können auch anscheinend «einwandfreie» (Kochprobe negativ!) Organe zu unspezifischen Reaktionen führen. Ihr Gehalt an Blut oder vielleicht auch an Lymphe verschuldet hier wahrscheinlich das Fehlresultat.

Noch ein Wort über die zweckmäßigste Versuchsanordnung. Um stets eine genügende Organkontrolle im Versuch selbst zu haben,

empfiehlt es sich nicht nur, ein oder mehrere «Kontrollorgane» sondern ausserdem wenn irgend möglich, nach sogenannte «Kontrollseren» mitzuführen. Tabelle IV z. B. illustriert die Vorteile dieses Modus procedendi recht gut. Der Einzelversuch wird damit auf eine viel breitere Basis gestellt, interkurrente Versuchsfehler geben sich sofort zu erkennen.

In Analogie zu den Resultaten vieler anderer Untersucher hat sich als grundlegend auch hier die Tatsache ergeben, dass das Plasma organgesunder Menschen und normal ernährter Kaninchen proteolytische, insbesondere auf Nervengewebssubstrate spezifisch eingestellte Fermente nicht führt. Bei 24 von 25 derartiger Fälle fand überhaupt kein Abbau irgendeines Organes statt. Einmal (Kaninchen 43) wurde Kaninchenmuskel angegriffen. Zur Erklärung dieses Befundes verweise ich auf meine Ausführungen auf Seite 31. Es handelt sich vielleicht um Abgabe atypischer und deshalb plasmafremder Komplexe aus Muskelzellen infolge eines überstürzten Stoffwechsels oder um Verwendung nicht vollständig entnervten Muskelsubstrates.

Nach parenteraler Zufuhr von frisch emulgiertem Gehirnsubstrat unter die Bauchhaut veränderten sich aber die Eigenschaften des vorher inaktiven Plasmas bzw. Serums der behandelten Versuchstiere dahin, dass es jetzt imstande war, ihm vorgelegtes Nervengewebe zu spalten. Diese zweifellos auf Fermentbildung bzw. -wirkung zurückzuführende Fähigkeit liess sich schon am vierten Tage der Sensibilisierung nachweisen. Dabei war es gleichgültig, ob das zur Injektion verwendete Material derselben Art angehörte (Kaninchen) oder artfremdes Material (Species homo) darstellte. Eine organspezifische Einstellung der gebildeten oder mobilisierten Fermente in dem Sinne, dass bei Zufuhr von Grosshirn nur Grosshirnsubstrat, bei Zufuhr von Kleinhirn nur Kleinhirnmaterial angegriffen worden wäre, liess sich nicht feststellen. Es wurden vielmehr alle Qualitäten (auch peripherer Nerv) in unter sich atypisch wechselnder Stärke abgebaut. Der scheinbar nicht organspezifische Abbau von Muskulatur erklärt sich aus dem wahrscheinlich nicht vollkommen entnervten Substrat. Einmal wurde auch bei einem sonst anscheinend gesunden Tier Leber abgebaut (Kaninchen 4). Gegen die Resultate der Fuchs-schen Untersuchungen kann aber dieser eine Fall nichts beweisen, zumal da bei Kaninchen 9 (Parallelversuch) einmal auch Leber nicht abgebaut worden ist. Der Unterschied kann vielleicht in dem Injektionsmodus gelegen sein oder auf zeitlichen Differenzen beruhen, denn wir

wissen ja, dass erst eine gewisse, individuell vielleicht ungleich lange Zeit verstreichen muss, bis die spezifischen Fermente sich gebildet haben. Auffallend war dabei noch, dass bei zwei Tieren nach der zweiten Injektion, die am siebenten Tage der ersten folgte, in dem am dritten Tage nach der Reinjektion gewonnenen Serum so gut wie gar keine Fermentwirkung mehr zur Geltung kam. Die Annahme, dass es sich hier um das refraktäre Stadium der Antianaphylaxieperiode gehandelt haben könne, hat mit Rücksicht auf die Kürze der Versuchszeit nicht viel Wahrscheinlichkeit für sich. Möglicherweise ist die mangelhafte Fermentation darauf zurückzuführen, dass die zweite Blutentnahme bzw. -untersuchung in einem Augenblick erfolgte, in dem die noch vorhandenen bzw. neugebildeten Fermente durch das den Organismus plötzlich überschwemmende, kopiöse, plasmafremde Material der zweiten Injektion sämtlich gebunden worden waren.

Ganz zufällig liess sich feststellen, dass nach subkutaner Injektion von Pituitrin, eines von der Firma Parke, Davis u. Co. in London, hergestellten Hypophysenpräparates unbekannter Konstitution Fermente im Serum der betreffenden Patienten auftreten, welche die ihm vorgelegten Nervensubstrate und zweimal auch Muskelgewebe abbauten. Es scheint also auch hier eine Sensibilisierung des Organismus stattgefunden zu haben, wahrscheinlich durch Peptone, die Abderhalden im Injektionsmaterial nachweisen konnte. Möglicherweise stammt ein Teil dieser Eiweissabbaustufen aus dem infundibularen, entwickelungsgeschichtlich ja dem Gehirn zugehörigen Anteil der Hypophyse, so dass wir also auch hier ev. eine streng organspezifische Reaktion vor uns hätten. Dieser in 3 Fällen in gleicher Weise zu erhebende Befund muss uns doch zur Vorsicht mahnen bei der gehäuften Verwendung dieser und ähnlicher Medikamente. Es besteht ev. die Gefahr, dass bei Patienten, die damit wiederholt traktiert werden, sich eines Tages recht unangenehme Anaphylaxieerscheinungen einstellen.

Gleichzeitig geht aus den obigen Versuchsresultaten aber weiterhin hervor, dass auch für die auf Nervengewebe eingestellten Fermente eine Artspezifität nicht besteht. So zeigte sich, dass Gehirnsubstrat von tierischem und menschlichem Serum, sobald es überhaupt spezifische Fermente führt, fast ohne Ausnahme ganz gleichmäfsig angegriffen wird, gleichgültig, ob das Material von Menschen, Kaninchen etc. stammt. Zu gleichen Resultaten waren früher schon Abderhalden,

Schlimpert, v. Hippel, Fuchs u. a. gekommen. Abderhalden nimmt zur Erklärung dieser interessanten Tatsache an, dass bestimmte Elemente homologer Organe in der ganzen Tierreihe neben den dem Individuum und der Art durchaus eigentümlichen Zügen auch noch solche aufweist, die allen Tierarten auf Grund ihres Gehaltes an sogenannten «funktionseigenen Gruppen» gemeinsam sind. Da aber andererseits Fermente, die sich auf eine solche funktionseigene Gruppe, vielleicht also auf ein bestimmtes Proteïn in funktionshomologen Zellen, spezifisch eingestellt haben, regelmäfsig dann einen Angriffspunkt finden, wenn sich diese Gruppe bzw. das betreffende Proteïn auch nur ein einziges Mal in einem, in seiner sonstigen Mischung der Zellbestandteile event. vollkommen differenten, vorgelegten Substrat wiederholt, so erscheint es ganz natürlich, dass eine Artspezifität der Abwehrfermente für ein und dasselbe funktionsgleiche Organ der verschiedensten Spezies nicht besteht. Daher würde sich natürlich die Möglichkeit herleiten lassen, bei der Untersuchung von Menschenseris schwer zu beschaffende Menschenorgane oder Teile von solchen durch die entsprechenden Tierorgane zu ersetzen. Ich glaube aber, dass Abderhalden nicht mit Unrecht vor einer dahingehenden Änderung in der Substratanwendung nachdrücklich warnt im Interesse der Einheitlichkeit und besseren Beurteilungsmöglichkeit der bisweilen doch noch recht widersprechenden Forschungsresultate. Es wird noch vieler und umfangreicher Untersuchungen bedürfen, bis die Grenzen zuverlässig festgelegt sind, innerhalb derer ein Ersatz arteigener durch artfremde Substrate zulässig ist.

Wohl als Wichtigstes ergab die serologische Untersuchung meines gesamten klinischen wie experimentellen Materials, die ja neben den von etwas anderen Gesichtspunkten ausgehenden Ahrens'schen bisher die ersten derartigen, auf breiter Basis unternommenen darstellen, die folgende Tatsache:

Jedesmal, wenn im zentralen oder peripheren Nervensystem eine substantielle Läsion irgendeines seiner Teile nachweisbar vorhanden bzw. ad hoc gesetzt war, so traten schon nach ganz kurzer Zeit auf Nervengewebe spezifisch eingestellte Fermente im Blute auf und liessen sich mit Hilfe der Dialysiermethode regelmäfsig feststellen. In keinem einzigen dieser 20 Fälle ist ein Versager zu verzeichnen gewesen.

Es hat sich ferner gezeigt, dass nicht nur die verschiedenartigsten,

sondern auch in Intensität und Umfang minimalsten Alterationen der physiologischen Struktur genügen, um derartige Effekte auszulösen. Einfache Intoxikationen (Chloroform), Erschütterungen, geringfügige aseptische encephalitische Prozesse bis hinauf zur eitrigen Encephalitis und dem Gehirnabszess sind imstande, spezifische Fermente zu mobilisieren. Dagegen scheint der einfache Druck eines aseptischen, epidural applizierten Tampons, wenigstens in der kurzen Zeit der Versuchsdauer (5 Tage, vgl. Kaninchen 20) nicht zur Erzielung einer derartigen Wirkung auszureichen. Denn es hat sich weder im Dialysierversuch ein Abbau feststellen lassen, noch ergab die histologische Untersuchung der der Impressionsstelle entsprechenden Hirnabschnitte irgendwelche Gewebsanomalien. Ich bin natürlich weit davon entfernt, anzunehmen, dass die dem Auftreten von Abwehrfermenten primär zugrunde liegenden substantiellen Störungen notwendigerweise sich immer in für unser Auge sinnfälligen, wenn auch feinsten Veränderungen geltend machen müssten. Im Gegenteil, wir müssen uns vielmehr vorstellen, dass schon die allerunbedeutendsten, sich unserer Kenntnis vielfach entziehenden, weil für unsere Forschungsmethoden bis jetzt noch zu subtilen Störungen im chemisch-physikalischen Zustande der einzelnen Zelle die Harmonie ihres Baues und Stoffwechsels so schwer schädigen können, dass vollkommen atypische Zwischen- oder Endprodukte entstehen, die, an das Blut abgegeben, als plasmafremde Stoffe die Fermentbildung auszulösen vermögen.

Ein Widerspruch mit den bei Commotio cerebri erhobenen Befunde — Ahrens hat dabei Gehirnabbau festgestellt — scheint mir durch unseren Versuchsausfall nicht gegeben zu sein. Die Bedingungen können in beiden Fällen differieren. Während bei dem durch einen nicht zu grossen Tampon an zirkumskripter Stelle ausgeübten Druck das Gehirn, das ja gewissermafsen in einem, in seinem Volumen innerhalb weiter Grenzen variablen, flüssigen Medium geschützt schwimmt, die Möglichkeit hat, diesem Druck auszuweichen und ihn so zu paralysieren, wird im Gegensatz dazu bei der Commotio das Gehirn als Ganzes von der Gewalteinwirkung betroffen. Umschriebene Blutungen oder einfache encephalitische Herde sind sehr häufig die Folge derartiger Traumen und die plausible Ursache für das Auftreten der Abwehrfermente im Plasma.

Es muss, glaube ich, bei Fällen, bei denen infolge extraduraler Tamponade Gehirnabbau auftritt, zu dem an isolierter Stelle ausgeübten Druck noch ein anderes schädigendes Moment hinzugekommen sein, vermutlich die Wirkung infektiös-

toxischer Substanzen auf die darunterliegenden kortikalen Gehirnteile. Ich sehe hierbei natürlich von Fällen ab, in denen der Druck eines Tampons so ausgiebig gestaltet wird, dass geradezu eine Quetschung der anliegenden Hirnpartien erfolgt. Auch die differenten serologischen Befunde bei Extraduralabszessen (vgl. die Fälle IV—VI) scheinen mir diese Auffassung bis zu einem gewissen Grade zu bestätigen und umgekehrt in obiger Überlegung ihre Deutung zu finden. Wie sollten wir uns denn die Tatsache, dass in dem einen Falle eine positive, in einem zweiten, klinisch vollkommen gleichliegenden, eine negative durchaus spezifische Reaktion auftritt, anders erklären, als durch die Annahme, dass in den Fällen mit positiver Reaktion der pathologische Prozess bereits zu leichteren oder stärkeren entzündlich-degenerativen Störungen in der Hirnrinde geführt hat, in den Fällen mit negativer Reaktion dagegen noch keine derartige Wirkungen gehabt haben kann. Geradezu beweisend sind aber die differenten serologischen bzw. pathologisch-anatomischen Befunde bei Kaninchen 20 und 24.

Es ergeben sich daraus event. auch für die serologische Diagnose von intrakraniellen, extra- und intrazerebral gelegenen Tumoren einige Gesichtspunkte. Man könnte sich vorstellen, dass kleine oder ganz langsam wachsende Neubildungen, solange die Verdrängungserscheinungen am Gehirn sich innerhalb gewisser Grenzen halten und reaktiv-encephalitische bzw. encephalomalazische Veränderungen in ihrer Peripherie noch nicht aufgetreten sind, sich der biologischen Feststellung wenigstens mit Rücksicht auf ihre Topik entziehen können. Es wird auch hier wie auf vielen Punkten des neuen, so überaus interessanten, erfolgversprechenden Forschungsgebietes die Abderhaldensche Methode in der Hand des Klinikers, und hauptsächlich in dieser noch manches Problem der Lösung entgegenführen. Es hat sich ferner aus den zahlreichen Versuchsresultaten immer und immer wieder zur Evidenz ergeben, dass die bei Läsionen nervöser Elemente im Plasma auftretenden Fermente einen streng organspezifischen Charakter tragen. Darüber belehrt uns das Studium jeder einzelnen, den Versuchsprotokollen beigegebenen Tabelle, sowie die Übersichtstabelle auf Seite 84 ff. in einwandfreier Weise. Es kann diese Tatsache nicht genug hervorgehoben werden gegenüber den immer wieder von einzelnen Untersuchern mitgeteilten Resultaten, die das Nichtbestehen einer strengen Organspezifität beweisen sollen.

Die Hoffnungen, bei Erkrankungen einzelner, in ihrem anatomisch-

funktionellen Verhalten unter sich differenter Abschnitte des Gesamtnervensystems mit Hilfe der biologischen Methode Abderhaldens eine topische Diagnose stellen zu können, hat sich nicht erfüllt. Wenigstens nicht für das Dialysierverfahren. Es hat sich z. B. nicht ergeben, dass bei einem nur im Grosshirn sitzenden Herd im Versuch stets ausschliesslich Grosshirnsubstrat abgebaut oder in gesetzmäfsiger Regelmäfsigkeit stärker abgebaut worden wäre, als z. B. Kleinhirn, oder Material, das von einem peripheren Nerven stammte. Ich möchte hier aber gleich betonen, dass hiermit keineswegs verallgemeinernd bewiesen ist, dass die Möglichkeit solcher Lokalisationsdiagnosen innerhalb des peripheren und zentralen Nervensystems überhaupt nicht besteht. Meine Feststellungen in dieser Beziehung gelten vielmehr natürlich nur für den Dialysierversuch, und, worauf ich besonders hinweisen möchte, nur für die hier gewählten bzw. gegebenen Versuchsbedingungen. Letztere liessen sich aber allein schon bezüglich der Auswahl und Darstellung der zur Anwendung kommenden Substrate mannigfach variieren. Es könnten z. B. Parallelversuche mit pathologisch veränderten und deshalb in ganz verschiedenen morphologischen Zuständen sich befindenden Organen angestellt werden. Ferner wären event. mit einer sorgfältigeren Auswahl des Ausgangsmaterials unter ausschliesslicher Berücksichtigung bestimmter, die funktionsdifferenten Gruppen hauptsächlich oder sogar ausschliesslich (Ganglienzellen, Nervenfasern, Gliagewebe) enthaltender Gewebe und Zellelemente noch spezifischere Resultate zu erzielen. Wir können zurzeit ja noch gar nicht voraussehen, inwieweit uns hierin die biologische Forschung noch brauchbare und exakte Methoden an die Hand geben wird, um allen diesen Fragen experimentell nachgehen zu können. Dann darf auch nicht vergessen werden, dass unsere experimentellen Eingriffe im Vergleich zu den Vorgängen, wie sie sich unter gewissermafsen physiologisch-pathologischen Bedingungen im Organismus «spontan» abspielen, schon an und für sich keine einheitliche Vergleichsbasis abzugeben im Stande sind. Denn wir zerstören mit einem Schlage relativ grosse Komplexe gewaltsam, setzen eine erhebliche Zahl ganz differenter Zellgruppen fast in einem Moment ausser Funktion oder schädigen den Stoffwechselablauf so erheblich, dass dem Blute eine grosse Summe ganz ungleichartigen Materials gleichzeitig und fast plötzlich übergeben wird. Die Natur aber geht hier sicherlich ganz andere Wege. Abgesehen davon, dass eine bestimmte Noxe nur an ganz bestimmten Punkten oder an bestimmten Zellgruppen, an bestimmten einzelnen

Zellen, oder innerhalb bestimmter Zellen nur an einzelnen ganz bestimmten Elementen elektiv angreift — ich erinnere nur an die toxische Wirkung von Blei, Diphtherietoxin etc. —, kann sich auch die Abgabe des von solchen Zellen an das Blut gelieferten plasmafremden Materials in wesentlich anderer Weise wie im Versuch vollziehen. Vor allen Dingen kann die Zufuhr ganz allmählich, in Spuren und in Pausen geschehen. Damit sind aber für die Bildung streng spezifischer Fermente ganz andere und weit günstigere Bedingungen gegeben.

Dann ist aber ausdrücklich zu betonen, dass wir in der Stellung von Lokalisationsdiagnosen vielleicht auch noch weiter kommen werden, wenn wir uns neben der Dialysiermethode gleichzeitig des optischen Verfahrens bedienen. Denn das letztere gestattet weit besser quantitative Unterschiede im Abbau zu erkennen wie jenes und gibt vor allen Dingen auch einen Einblick in den qualitativen Ablauf des Abbaues während des Versuches selbst. Es wäre sehr wohl denkbar, dass sich hier für einzelne Abschnitte im Nervensystem ganz bestimmte diagnostisch verwertbare, weil immer wiederkehrende spezifische Unterschiede noch ergeben könnten. Wir sehen, es harren hier noch zahlreiche und interessante Aufgaben der Bearbeitung, wie sich überhaupt für den, der auf dem Wege der Abderhaldenschen Gedankengänge schreitet, in klinischen Problemen immer und immer wieder neue Fragestellungen ergeben.

Schliesslich besteht auch noch die Möglichkeit, dass bei pathologischen Vorgängen im Gehirn neben den proteolytischen auch noch spezifische, auf bestimmte, event. ebenfalls funktionseigene Fett- und Kohlehydratsubstanzen eingestellte Fermente im Plasma auftreten, die wichtige Rückschlüsse auf in ihrer Art und Lokalisation differente Prozesse im Zentralnervensystem gestatten.

Wir haben nun im folgenden noch zu diskutieren, ob und inwieweit sich aus dem Ergebnis unserer Untersuchungen praktische Folgerungen für die Diagnostik und die Therapie der otogenen intrakraniellen Komplikationen ziehen und bestimmte Richtlinien gewinnen lassen. Mit anderen Worten, ob dem positiven oder negativen Ausfall der Abderhaldenschen Seroreaktion im Dialysierverfahren für die Klinik jener Affektionen eine Bedeutung zukommt oder nicht. Wenn ich mir auch dessen vollkommen bewusst bin, dass die Zahl meiner Untersuchungen, speziell der klinischen Fälle, viel zu gering ist, als dass sie eine allen Anforderungen gerecht werdende Unterlage für detaillierte, endgültig bindende, praktische Folge-

rungen abgeben könnte, so muss ich diesen Versuchsresultaten im ganzen und zumal in Verbindung mit den Ergebnissen der zahlreichen gleichsinnigen experimentellen Untersuchungen doch eine gewisse praktische Bedeutung zuerkennen, insofern sich nämlich schon hier auf Grund einiger durch die ganze Versuchsreihe hindurchgehender, regelmäfsig wiederkehrender Befunde ganz bestimmte, allgemein orientierende Gesichtspunkte entschieden haben ableiten lassen.

Als Wesentlichstes ist hervorzuheben, dass wir zwar in allen Fällen, in denen ein Hirnabbau vorliegt, ausnahmslos einen positiven Ausfall der Abderhaldenschen Reaktion auf Gehirnabbau im Dialysierversuch erwarten dürfen, dass aber die Umkehrung dieses Satzes «Wenn die Abderhaldensche Reaktion positiv ausfällt, dann muss ein Hirnabszess vorhanden sein» keineswegs Gültigkeit hat. Denn wir haben gesehen, dass schon ganz minimale Alterationen der Gehirnsubstanz, z. B. in Gestalt kleiner einfacher encephalitischer Herde genügen, um eine spezifische Fermentbildung auszulösen. Es kann also die positive Reaktion event. lediglich auf einen vielleicht harmlosen kleinen encephalitischen Herd hinweisen. Es ist uns also in der Abderhaldenschen Seroreaktion ein ausserordentlich zuverlässiges Reagenz auf allerfeinste materielle Zustandsänderungen im Gehirn gegeben. Aus dieser nicht hoch genug einzuschätzenden Eigenschaft leiten sich aber für den Kliniker im allgemeinen, im speziellen also auch für den Otiater, für die diagnostisch-therapeutische Verwertung dieser Reaktion neben grossen Vorteilen fraglos auch gewisse, praktisch ins Gewicht fallende Schwierigkeiten her. Es geht uns eben auch hier, wie so oft in unserem diagnostischen Streben, dass eine an und für sich zuverlässige Untersuchungsmethode durch die vielfachen und wechselnden Möglichkeiten im klinischen Bilde in ihrer Anwendbarkeit da und dort eingeschränkt werden kann. Die Grenzen ihrer diagnostischen Bedeutung zu erkennen, kritisch zu prüfen und schliesslich endgültig zu fixieren, ist eine besonders wertvolle Aufgabe des sie beherrschenden Klinikers.

Es ist zunächst also festzustellen, dass uns der positive Ausfall der Reaktion vorläufig nur das eine sagen kann, dass wir überhaupt eine organische Läsion des Gehirnes vor uns haben. Darüber aber, ob es sich in dem speziellen Falle um eine vielleicht ganz unbedeutende, spontan rückbildungsfähige einfache Encephalitis handelt, um einen minimalen Erweichungsherd oder einen ausgedehnten Abszess, wird sie uns nicht informieren. Wir sind infolgedessen auch nicht in der Lage, aus der Tatsache allein, dass das Serum eines Patienten Gehirnsubstrat

abbaut, eine Indikation für einen operativen Eingriff am Gehirn selbst zu gewinnen.

Eine weitere Schwierigkeit liegt in dem Ergebnis begründet, dass die Reaktion auch bei extraduralen Prozessen, bei otitischen Sinusthrombosen und vor allen Dingen bei Meningitiden positiv ausfallen kann. Diese Tatsache beweist natürlich nicht das geringste gegen die absolute Spezifität oder den diagnostischen Wert der Reaktion an und für sich. Denn wir müssen uns darüber klar sein, dass es nicht der extradurale Prozess, nicht die Sinusthrombose und nicht die Meningitis als solche ist, die in jedem dieser Fälle das Resultat im positiven Sinne beeinflusst, sondern die jeweils von diesen primären Herden aus induzierte und bei jeder Meningitis wohl regelmäfsig vorhandene, im klinischen Bilde event. aber gar nicht zur Geltung kommende, weil zu geringfügige Encephalitis.

Dadurch muss aber der positive Ausfall der Reaktion für die Diagnose «otogener Gehirnabszess» an klinischer Bedeutung zweifellos für uns einbüssen, denn wir können ja dann in keinem Falle sicher entscheiden, ob nicht ein etwa vorhandener extraduraler Prozess bzw. eine Sinusthrombose, oder, wenn sich beides bei der Operation nicht hat auffinden lassen, eine zirkumskripte Meningoencephalitis, oder endlich eine lokale kortikale einfache Encephalitis vorliegt, die ihrerseits das Auftreten spezifischer Fermente im Plasma veranlasst hat. Über diese Schwierigkeit kann uns auch der negative Ausfall der Untersuchung des Lumbalpunktates nicht ganz hinweghelfen, der positive Ausfall dagegen nur besagen, dass neben einem event. bestehenden Abszess noch eine Meningitis vorhanden ist, oder aber, dass die positive Seroreaktion wahrscheinlich schon allein durch die Meningitis selbst hervorgerufen sein konnte. Man wird aber vielleicht in Fällen, in denen ein nennenswerter Prozess an der Dura nicht vorliegt, alle meningitischen Erscheinungen fehlen, der Liquorbefund normal ist, wo aber unbestimmte klinische Symptome in uns den Verdacht auf einen Abszess erwecken, den positiven Ausfall der Reaktion event. doch auf das Vorhandensein eines Abszesses beziehen dürfen. Endlich wäre vielleicht noch zu erwägen, ob die Tatsache, dass bei einem Patienten eine im Verlauf einer Otitis anfangs negative Reaktion späterhin positiv geworden ist, allein schon genügt, eine Indikation zu einem operativen Eingriff abzugeben oder nicht. Wir könnten uns nämlich vorstellen, dass der positive Ausfall der Reaktion jetzt anzeigt, dass der Prozess zum mindesten die

Dura erreicht hat und sich dort event. eine zerebrale Komplikation zu entwickeln beginnt. Es muss die Aufgabe der nächsten Zeit sein, an einem grösseren klinischen Material zu prüfen, inwieweit sich für diese in der Hauptsache rein theoretischen Deduktionen zuverlässige klinische Unterlagen gewinnen lassen.

Wir haben bereits darauf hingewiesen, dass in der hochgradigen Empfindlichkeit der Abderhaldenschen Reaktion neben den Schwierigkeiten, die sie verursacht, auch grosse Vorteile für ihre diagnostische Verwendbarkeit begründet sind. Denn sie berechtigt uns in allen Fällen, in denen eine Otitis besteht oder nicht, und bei denen die Reaktion negativ ausfällt, ausnahmslos zu der sicheren Annahme, dass ein Hirnabszess nicht vorliegen kann, und dass auch ein sonstiger, irgendwie nennenswerter Prozess im Cerebrum zurzeit nicht spielt. Dieser Satz hat auch für alte abgekapselte Abszesse Geltung, denn es ist eine Erfahrungstatsache, dass in der Umgebung derartiger Eiterherde mehr oder weniger ausgedehnte encephalitische oder doch wenigstens encephalomalazische Veränderungen nie vermisst werden. Nach allem aber, was wir über die Vorbedingung für das Auftreten spezifischer Abwehrfermente gegen Gehirnsubstrat schon genugsam erörtert haben, müssen sich wenigstens diese Herde in der Peripherie des Abszesses stets serologisch feststellen lassen. Damit ist uns aber in der Seroreaktion für viele klinisch völlig unklare oder schwer zu deutende Fälle ein wertvolles diagnostisches und für unsere operativen Entschliessungen vielleicht nicht zu unterschätzendes Hilfsmittel gegeben. Ich denke hierbei in erster Linie an die Fälle, in denen es sich bei fehlendem typischem Symptomenkomplex um die Entscheidung Meningitis oder Hirnabszess handelt, oder bei denen eine bestehende Meningitis das Symptomenbild des Hirnabszesses vortäuscht. Es kann uns hier der negative Ausfall der Reaktion in Verbindung mit der Lumbalpunktion von allen Zweifeln befreien und vor allen Dingen davon abhalten, ergebnislose Punktionen und Inzisionen am Gehirn zu diagnostischen Zwecken vorzunehmen. Inwieweit die Möglichkeit besteht, bei vorhandener Meningitis oder bei meningismusartigen Symptomen einen negativen Ausfall der Reaktion zu erhalten, muss natürlich erst die Praxis ergeben. Die Wahrscheinlichkeit, dass auch bei reiner Meningitis, d. h. in Fällen, wo neben der Meningitis ein Hirnabszess nicht besteht, ein Gehirnabbau auftritt, ist natürlich a priori vorhanden und recht gross, wenn wir uns überlegen, dass es kaum eine Meningitis gibt, bei der nicht

auch gleichzeitig encephalitische Veränderungen vorhanden wären. Gerade aus dieser Überlegung heraus dürfen wir aber andererseits die Erwartung hegen, dass uns der negative Ausfall der Reaktion auch für die Diagnose der Meningitis erhebliche Vorteile bringen wird. Inwieweit uns hier das Ausbleiben der Reaktion zusammen mit dem negativen Liquorbefund diagnostische Schlüsse erlaubt, bedarf natürlich eines weiteren eingehenden klinisch-serologischen Studiums. Vielleicht bringen uns hier auch Untersuchungen vorwärts, bei denen statt des Serums der Liquor zur Dialyse verwendet wird.

Es gibt auch noch eine Reihe anderer Möglichkeiten, bei denen uns der negative Ausfall der Abderhaldenschen Reaktion differentialdiagnostische Vorteile bieten kann. Es sind dies Fälle, in denen bei bestehender Otitis durch ausserhalb des Ohres gelegene Erkrankungen die Symptome eines Hirnabszesses bzw. einer Meningitis vorgetäuscht werden können. So könnten z. B. die Symptome der Urämie, die sich bei einem Patienten mit Otitis purulenta entwickeln, event. dazu verführen, einen Hirnabszess zu diagnostizieren. Dass derartige Fehldiagnosen vorkommen können, zeigt uns ein Fall von Byron Bramwells, über den Oppenheim berichtet und bei dem unter obiger Situation sogar eine Trepanation und Punktion vorgenommen worden ist. Auch Schulze beschreibt einen ähnlichen Fall, in dem ebenfalls bei bestehender nicht diagnostizierter Urämie eine Trepanation und Punktion des Schläfenlappens und Kleinhirns ausgeführt worden war. Der negative Ausfall der Seroreaktion wird zusammen mit dem Ausfall des in solchen Fällen stets zu erhebendem Urinbefundes in ähnlichen schwierigen Fällen die richtige Diagnose ohne weiteres stellen lassen, wobei allerdings noch zu erwägen wäre, dass das bei Urämikern fast immer vorhandene Hirnödem an und für sich schon einen positiven Ausfall der Reaktion veranlassen könnte. Entsprechende Untersuchungen an Urämikern werden hierüber aber leicht Klarheit schaffen.

Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse für den Diabetes, wenn er gleichzeitig durch eine Otitis kompliziert ist. Auch der Hysterie wäre hier noch zu gedenken, denn auch sie muss bisweilen in den Kreis derartiger differentialdiagnostischer Erwägungen gezogen werden. Bei hysterischen Patienten kommt es bekanntlich im Anschluss an Ohrenleiden oder schon nach ganz leichten Eingriffen am Ohr (Entfernung von Polypen etc.) nicht selten zur Entwicklung hysterischer Symptome, die an ein organisches Hirnleiden erinnern können. Hier wären wir durch die Vornahme der Abderhaldenschen Reaktion in

den Stand gesetzt, Klarheit über die Natur der bedrohlich erscheinenden Symptome zu erlangen.

Dass es uns mittels der Seroreaktion nicht möglich ist, einen etwa vorhandenen Abszess innerhalb des Gehirnes zu lokalisieren, habe ich schon mehrfach hervorgehoben. Diese Tatsache fällt aber für den Otologen schon deshalb nicht allzu schwer ins Gewicht, weil sich erfahrungsgemäß die otogenen Hirnabszesse fast stets in unmittelbarer Nachbarschaft des primären Herdes entwickeln und wir schon lange gelernt haben, den Abszess auf dem Wege zu verfolgen, auf dem er bei seiner Entwicklung sichtbare Spuren zurückgelassen hat.

Als wesentlich wäre noch hervorzuheben, dass die Blutentnahme zur serologischen Untersuchung auf zerebrale Prozesse stets unbedingt vor der ersten Narkose vorgenommen werden muss oder erst nach einer Zeit wieder vorgenommen werden darf, nachdem die durch die allgemeine Anästhesie mobilisierten Fermente wieder aus dem Plasma verschwunden sind, wenn anders man aus dem Ausfall der Reaktion irgendwelche Schlüsse ziehen will. Abderhalden gibt im allgemeinen dafür eine Zeit von 3 bis 4 Wochen an. Wir würden uns bei Ausserachtlassen dieser Forderung des Vorteils begeben, ein bei rechtzeitiger Blutentnahme vielleicht negativ ausgefallenes Resultat diagnostisch verwerten zu können.

Endlich ist zu überlegen, ob langdauernde Meisselerschütterungen bei Operationen am Ohr nicht allein schon substantielle Veränderungen am Gehirn erzeugen können, die genügen, um den Ausfall der Reaktion zu beeinflussen. Untersuchungen an Patienten vor und nach einer in Lokalanästhesie vorgenommenen Meisseloperation am Ohr könnten hierüber die nötigen Aufschlüsse geben. Auch der etwaige Einfluss einer Lumbalpunktion auf das Auftreten von Fermenten wäre zu studieren. Man wird natürlich ferner auch erwägen müssen, inwieweit alle diese Gesichtspunkte durch bestehende Veränderungen im Labyrinth oder am Akustikus, über deren serologisches Verhalten wir noch in keiner Weise orientiert sind, eingeschränkt bzw. modifiziert werden können. Der von mir untersuchte Fall VI allein, bei dem noch eine teilweise Labyrinthreaktion auszulösen war, der aber Nervengewebe nicht abbaute, kann uns darüber natürlich nichts aussagen. Es wäre ja immerhin die Möglichkeit vorhanden, dass sich bei degenerativ entzündlichen Prozessen im Cortischen Organ ganz spezifische, auf funktionseigene Elemente eingestellte Fermente im Plasma nachweisen lassen. Zu deren Feststellung müsste natürlich ein durchaus adäquates Organsubstrat vorgelegt werden, das aus den Endausbreitungsgebieten des

Oktavus gewonnen ist. Event. kann uns ein negativer Ausfall der Abderhaldenschen Reaktion mit Gehirnsubstrat grössere Sicherheit geben in Fällen von Meningitis, die wiederholte ausgiebige Lumbalpunktionen wünschenswert erscheinen lassen, bei denen uns aber ein bestehender Verdacht auf das gleichzeitige Vorhandensein eines Hirnabszesses, speziell in der hinteren Schädelgrube, zu grösserer Zurückhaltung in der Entlastung des Subarachnoidalraumes veranlassen könnte.

Es bedarf natürlich kaum der Erwähnung, dass mutatis mutandis ungefähr dieselben Gesichtspunkte auch für die serologische Diagnose rhinogener, wie überhaupt aller aus der Nachbarschaft direkt fortgeleiteter Gehirnabszesse Geltung haben.

Im folgenden seien die wesentlichsten Schlüsse in aller Kürze nochmals übersichtlich zusammengestellt, wie sie sich aus den meinen bisherigen Ausführungen zugrunde liegenden klinischen und experimentellen Untersuchungen ergeben haben.

1. Nach experimentell gesetzten Verletzungen am Gehirn oder am peripheren Nerven treten stets und innerhalb kurzer Zeit, schon am vierten Tage, im Plasma der Versuchstiere auf Nervengewebe eingestellte Abwehrfermente auf.

2. Die zur Auslösung eines derartigen Effektes nötige Alteration im Gehirn kann dabei nach Art, Intensität oder Umfang innerhalb weitester Grenzen schwanken. Es stellt deshalb die Abderhaldensche Reaktion ein äusserst empfindliches Reagens dar auf die verschiedenartigsten Läsionen im Nervensystem.

3. Derartige Fermente lassen sich regelmäfsig auch im Serum von Patienten feststellen, bei denen das Gehirn nachweisbar erkrankt ist.

4. Diese Fermente haben streng organspezifischen Charakter.

5. Es lässt sich im Dialysierverfahren und unter den hier gewählten Versuchsbedingungen ein Unterschied in der Reaktion bei Erkrankung einzelner anatomisch und funktionell differenter Abschnitte des Nervensystems bei Verwendung entsprechend differenter Substrate nicht nachweisen. Es gelingt also vorläufig noch

nicht, eine Lokalisationsdiagnose innerhalb des Nervensystems selbst zu stellen.

6. Die im Plasma vorhandenen, auf Nervengewebe spezifisch eingestellten Fermente lassen eine «Artspezifität» nicht erkennen. Es werden die homologen Organe der verschiedensten Spezies von ihnen abgebaut. Ein Ersatz von Menschenorganen durch Tierorgane ist infolgedessen also im Prinzip möglich, empfiehlt sich aber aus praktischen Gesichtspunkten vorläufig nicht.

7. Fälle mit extraduralen Abszessen und mit Meningitis können ebenfalls eine positive Seroreaktion geben. Man muss für solche positiv reagierenden Fälle annehmen, dass es sich um komplizierende encephalitische bzw. meningoencephalitische Prozesse handelt.

8. Fälle von unkomplizierter, auf das Mittelohr beschränkter Otitis, oder Mastoiditiden, die die Dura nicht erreicht haben, zeigen einen negativen Ausfall der Reaktion.

9. Ein Abbau von Gehirnsubstanz tritt auch nach allgemeinen Inhalationsnarkosen in Erscheinung. Es sind deshalb die zum Versuch erforderlichen Blutproben stets vor einer derartigen Narkose zu entnehmen. Positive Resultate nach einer Narkose sind diagnostisch nicht zu verwerten.

10. Es ist in allen Fällen, in denen ein Hirnabszess vorliegt, mit Sicherheit ein positiver Reaktionsausfall zu erwarten.

11. Dieser Satz hat aber umgekehrt, «wenn die Abderhaldensche Reaktion positiv ausfällt, dann muss ein Hirnabszess vorliegen», keine Geltung.

12. Es kann sich bei positivem Ausfall auch um eine einfache Encephalitis handeln, denn die Reaktion sagt uns nichts aus über die Natur des zugrunde liegenden Prozesses. Auch bei anderen Erkrankungen, wie z. B. der Paralyse, der Epilepsie und allen Formen von Demenz ist Hirnabbau nachgewiesen worden.

13. Es kann der positive Ausfall auch durch einen einfachen extraduralen Abszess, eine Sinusthrombose, eine umschriebene oder diffuse Meningitis ausgelöst sein.

14. Wir können also aus dem positiven Ausfall allein eine direkte Indikation zu einem operativen Eingriff am Gehirn selbst nicht herleiten.

15. Aus dem positiven Ausfall lassen sich in vereinzelten Fällen im engsten Zusammenhalt mit dem klinischen Bild und dem Liquorbefund evtl. diagnostische Anhaltspunkte gewinnen.

16. Eine grosse Bedeutung kommt dem negativen Ausfall der Reaktion zu. Er gestattet uns das Vorhandensein eines Hirnabszesses mit absoluter Sicherheit auszuschliessen. Dieser Satz hat auch für abgekapselte Abszesse Gültigkeit.

17. Der negative Ausfall wird uns wahrscheinlich auch gestatten, das Vorhandensein einer Meningitis auszuschliessen, da wohl bei jeder Meningitis auch gleichzeitig encephalitische Prozesse vorhanden sind. Der diagnostische Wert eines normalen Liquorbefundes wird durch die negative Seroreaktion dann evtl. noch wesentlich erhöht, da sich eine zirkumskripte Meningitis bzw. Meningoencephalitis der Feststellung durch die Lumbalpunktion entziehen kann.

18. Die negative Reaktion wird uns in Fällen, in denen neben einer Otitis durch anderweitige Organerkrankungen vorgetäuschte Hirnsymptome auftreten, in der Diagnose vielleicht wesentlich unterstützen können. Dies gilt besonders für Hysterische mit Zerebralerscheinungen.

Irgendein abschliessendes Urteil lässt sich in allen diesen Fragen natürlich heute noch keineswegs fällen. Das wäre viel zu verfrüht und liegt auch gar nicht in meiner Absicht. Es war mir hauptsächlich darum zu tun, einmal in kurzen, sich aus den bisherigen eigenen Untersuchungen ergebenden Zügen den Weg zu zeichnen, auf dem die weitere Forschung zweckmäfsig fortschreiten muss, soll sie Aussicht auf Erfolg haben. Es wird auch hier, wie auf allen durch die

biologische Diagnostik der Organfunktionen ganz neu erschlossenen klinischen Forschungsgebieten noch vieler unermüdlicher Arbeit, gewissenhafter Nachprüfung und sicherlich auch noch mannigfacher Korrektion bedürfen, bis sich alles mit ihrer Hilfe zu Erreichende zu einem wohlgeordneten und zuverlässig verwertbaren Ganzen zusammengefügt hat. Aber ich bin der festen Überzeugung, dass sich auch für unser Spezialgebiet die Mühe reichlich lohnen wird, wenn die an die Gewissenhaftigkeit und Peinlichkeit des Untersuchers zwar hohe Anforderungen stellende, im übrigen aber durchaus zu beherrschende serologische Methode Abderhaldens immer mehr Allgemeingut des Klinikers würde.

## *Erklärung der Abbildungen.*

Fig. 1. Kaninchen 45, nach Einbringung von Chromsäure in das linke Grosshirn. Kopf wird stark nach der rechten Seite geneigt, es besteht deutlicher Nystagmus horizontalis nach rechts.

Fig. 2. Kaninchen 40. Injektion von Streptokokken in das linke Grosshirn. Kopf wird während mehrerer Wochen nach rechts geneigt gehalten. Kein Nystagmus.

Fig. 3. Kaninchen 41. Kleinhirnzerstörung links. Kopf extrem nach rechts hinübergezogen, deutliche Manegebewegungen nach rechts, Fallen nach rechts.

Fig. 4. Kaninchen 16. Frontalschnitt durch das Grosshirn. Injektion von Staphylokokken, hämorrhagisch-entzündlicher Herd links am Boden des Hirnstammes.

Fig. 5. Kaninchen 12. Frontalschnitt durch das Grosshirn. Mechanische Zerstörung. Herd im linken Grosshirn. Aseptische Wundencephalitis.

Fig. 6. Kaninchen 11. Frontalschnitt durch das Grosshirn. Herd in der linken Hemisphäre nahe dem Rande. Aseptische Wundencephalitis.

Fig. 7. Kaninchen 17. Infektiös eitrige Encephalitis. Streptokokken-Injektion. Hirnabszess in der Gegend des linken Thalamus opticus. Frontalschnitt.

Fig. 8. Kaninchen 13. Injektion von Terpentinöl ins linke Grosshirn. Frontalschnitt: Grosser hämorrhagischer Herd, fast $^1/_3$ der ganzen linken Hemisphäre einnehmend, ganze linke Hälfte des Gehirns erscheint stark geschwollen. Vergl. auch Fig. 12 und 13.

Fig. 9. Kaninchen 44. Versenken eines mit Staphylokokken-Material infizierten Drahtstückchens ins linke Grosshirn. Frontalschnitt: Hirnabszess, in seiner Mitte in Eiter eingebettet der Fremdkörper.

Fig. 10. Kaninchen 24. Einschieben eines infizierten Tampons zwischen Dura und Schädeldecke. Extraduraler Eiterherd über dem linken Stirnhirn.

Fig. 11. Kaninchen 41. Mechanische Zerstörung des linken Kleinhirns. Frontalschnitt. Hämorrhagisch-nekrotischer Herd in der linken Kleinhirnhemisphäre.

Fig. 12 u. 13. Kaninchen 13. Ätzencephalitis. Zwei Mikrophotogramme aus der gesunden rechten (Fig. 12) und der kranken linken (Fig. 13) Hemisphäre, identischen Stellen entnommen. In Fig. 13 ausgedehnte Hämorrhagien. Nekrose. Vergl. auch Fig. 8.

Fig. 14. Kaninchen 40. Mikrophotogramm bei Lupenvergrösserung. Infektiöse Encephalitis (Streptokokken). Man erkennt deutlich die Schrumpfung der linken Basalgangliengegend. Frontalschnitt.

Fig. 15 u. 16. Kaninchen 40. Infektiöse Encephalitis im linken Grosshirn. Zwei Mikrophotogramme aus beiden Hemisphären. Identische Stellen. Fig. 15 die rechte gesunde Seite, Fig. 16 die linke kranke Seite darstellend. Auf letzterer deutliche perivaskuläre, kleinzellige Infiltration. Faserschwund, Nekrose. Vergl. auch Fig. 14.

Fig. 17. Kaninchen 12. Aseptische Wundencephalitis. Frontalschnitt aus dem in Fig. 5 abgebildeten Gehirn. Grosser zentraler Nekroseherd. Blutungen. Entzündliche Randzone.

Fig. 18. Kaninchen 17. Hirnabszess. Frontalschnitt aus dem in Fig. 7 dargestellten Gehirn. Oben älterer Blutherd. Unten massenhaft Eiter. Reichliche Streptokokkenhaufen.

Fig. 19. Kaninchen 44. Hirnabszess im Grosshirn. Grosser langgestreckter Eiterherd. Nach einer Aquarellskizze.

## *Literatur.*

1. Alle im Jahre 1912 bis 1. November 1913 erschienenen Publikationen, die sich mit der Anwendung der Dialysiermethode bzw. dem optischen Verfahren befassen, finden sich bei Abderhalden, „Abwehrfermente des tierischen Organismus", III. Aufl. auf S. 218—229. Ausserdem dort auch weitere einschlägige Literatur, S. 207—218.
2. Abderhalden, Weiterer Beitrag zur Frage nach dem Einfluss des Blutgehaltes der Substrate auf das Ergebnis der Prüfung auf spezifisch eingestellte Abwehrfermente mittels des Dialysierverfahrens. München. med. Wochenschrift 1913, Nr. 50, S. 2774.
3. Werner und von Winiwarter, Wiener klin. Wochenschrift 1913, Nr. 45.
4. A. Fuchs. Die Serologie in der Psychiatrie. Münch. med. Wochenschrift 1914, Nr. 3, S. 126.
5. Oeller und Stephan, Klinische Studien mit dem Dialysierverfahren nach Abderhalden. Münch. med. Wochenschrift 1914, Nr. 1, S. 12 und Nr. 2. S. 75.
6. Schultz und Grote, Untersuchungen mit dem Abderhaldenschen Dialysierverfahren bei Scharlach. Münch. med. Wochenschrift 1913, Nr. 45, S. 2510.
7. Beyer, Über die Bedeutung des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens für die psychiatrische Diagnostik. Münch. med. Wochenschrift 1913, Nr. 44, S. 2450.
8. Schulz, Über Auftreten eiweisspaltender Fermente im Blut während der prämortalen Stickstoffsteigerung. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 45, S. 2512.

9. Mayer, Über die Spezifität der Abderhaldenschen Abwehrfermente. Münch. med. Wochenschrift 1913, Nr. 52, S. 2906.
10. Lampé, Zur Technik der Bereitung der Organe für das Abderhaldensche Dialysierverfahren. Münch. med. Wochenschrift 1913, Nr. 51, S. 2831.
11. Levinger, Urämie, eine otitische Hirnkomplikation vortäuschend. Zeitschrift f. Ohrenheilk. Bd. 59, S. 309.
12. Schulze, Zur Kasuistik der diagnostischen Irrtümer in der Otochirurgie. Arch. f. Ohrenheilk. Bd 61, S. 1.
13. Friedmann, Studien zur pathologischen Anatomie der akuten Encephalitis. Arch. f. Psychiatrie 1890, Bd. 21, S. 461 und 836.
14. Oppenheim, Die Encephalitis und der Hirnabszess. Wien 1897 bei Alfred Hölder.
15. Körner, Die otitischen Erkrankungen des Hirns. Wiesbaden 1908, J. F. Bergmann.
16. Macewen, W., Die infektiös-eitrigen Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarks. Wiesbaden 1908, J. F. Bergmann.
17. Beyer, Über die Bedeutung des Abderhalderschen Dialysierverfahrens für die psychiatrische Diagnostik. Münch. med. Wochenschrift 1913, Nr. 44, S. 2450.
18. Wegener, Weitere Untersuchungsergebnisse mittels des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens. Münch. med. Wochenschrift 1914, Nr. 1, S. 15.

Tabelle I.

| Nr. des Versuches | Nr. des Versuchstieres | Art des Versuches | Serum | Vorgelegte: Grosshirn Mensch | Kleinhirn Mensch | Nerv Mensch | Testikel Mensch | Muskel Mensch |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6 | Normales Tier | 1,0 | ((+)) | — | — | — | — | — | — |
| 2 | 8 | Normales Tier | 1,0 | | — | — | — | — | — | — |
| 3 | 4 | Parenterale Eiweiss-Inj. 1. Inj. | 1,0 | | — | + | + | + | — | — |
| 4 | 4 | 2. Inj. | 1,0 | | — | ((+)) | — | — | — | — |
| 5 | 5 | Parenterale Eiweiss-Inj. 1. Inj. | 1,0 | | — | + | + | + | — | + |
| 6 | 5 | 2. Inj. | 1,0 | | — | ((+)) | — | — | — | — |
| 7 | 9 | Parenterale Eiweiss-Inj. 1. Inj. | 1,0 | | — | (+) | + | — | — | ((+)) |
| 8 | 10 | Parenterale Eiweiss-Inj. 1. Inj. | 1,0 | | — | + | + | — | — | (+) |
| 9 | 11 | Aseptische Wunden-cephalitis. Grosshirn | 1,0 | | — | + | ++ | — | — | — |
| 10 | 12 | Aseptische Wunden-cephalitis. Grosshirn | 1,0 | ((+)) | — | ((+)) | + | (+) | — | ((+)) | — |
| 11 | 25 | Aseptische Wunden-cephalitis. Kleinhirn | 1,0 | | — | — | — | + | — | — | ((+)) |
| 12 | 41 | Aseptische Wunden-cephalitis. Kleinhirn | 1,0 | | — | — | (+) | — | — | — | + |
| 13 | 13 | Ätzencephalitis. Terpentinöl | 1,0 | ((+)) | — | + | (+) | + | (+) | — | ((+)) | — |
| 14 | 46 | Ätzencephalitis. Terpentinöl | 1,0 | | — | + | — | — | — | — |
| 15 | 45 | Ätzencephalitis. Chromsäure | 1,0 | | — | + | — | — | — | — |

Tabelle I.

| Organe | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Grosshirn Kaninchen | Kleinhirn Kaninchen | Nerv Kaninchen | Muskel Kaninchen | Leber Kaninchen | Grosshirn Kalb | Kleinhirn Kalb | Grosshirn Schwein | Thymus Schwein | Nerv Hund | Nr. des Versuches |
| — | — | ((+)) | — | — | — | ((+)) | — | | | | 1 |
| — | — | | | — | | | | | | | 2 |
| + | + + | + | | + | | | | | | | 3 |
| — | ((+)) | — | | — | | | | | | | 4 |
| + | + | ( + ) | | — | | | | | | | 5 |
| — | | — | — | | | | | | | | 6 |
| ((+)) | | | | — | | | + ? | | | | 7 |
| + + | (+) | | | | | | | | + | | 8 |
| + | ( + ) | | — | — | | | | | | | 9 |
| + | (+) | | | ((+)) | — | + (+) | | | | | 10 |
| + | + | | | | — | | | | | | 11 |
| + | + | | | | | | | | | | 12 |
| + (+) | (+) (( + )) | | | ((+)) | — | + + | + | | | | 13 |
| | + | | | | + + | | | | | (+) | 14 |
| | + | | | | + + | | | | | + | 15 |

Tabelle I.

| Nr. des Versuches | Nr. des Versuchstieres | Art des Versuches | Serum | | Vorgelegte: Grosshirn Mensch | | Kleinhirn Mensch | | Nerv Mensch | | Testikel Mensch | | Muskel Mensch | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 16 | 16 | Infektiöse Encephalitis. Staphylokokken | 1,0 | — | | + | | + | | | | | | — |
| 17 | 17 | Infektiöse Encephalitis. Streptokokken | 1,0 | — | | + | | ((+)) | | | | | | — |
| 18 | 18 | Infektiöse Encephalitis. Staphylokokken | 1,0 | — | | | | | | | | | | |
| 19 | 19 | Infektiöse Encephalitis. Staphylokokken | 1,0 | — | | | | | | | | | | |
| 20 | 40 | Infektiöse Enzephalitis. Streptokokken | 1,0 | — | | | | | | | | | | |
| 21 | 44 | Infektiöse Encephalitis Fremdkörper, Staphylokokken | 1,0 | — | | (+) | | | | | | — | | |
| 22 | 20 | Epidurale Tamponade, steril | 1,0 | — | | — | | — | | | | | | — |
| 23 | 24 | Epidurale Tamponade, infiziert | 1,0 | ((+)) | (+) | (( + )) | (+) | (( + )) | (+) | ((+)) | ((+)) | | | |
| 24 | 22 | Chloroformnarkose | 1,0 | (( + )) | ((+)) | | | | ((+)) | | ((+)) | | | |
| 25 | 43 | Nervenquetschung | 1,0 | ((+)) | ++ | | | | + | ( + ) | | | | |

Tabelle I.

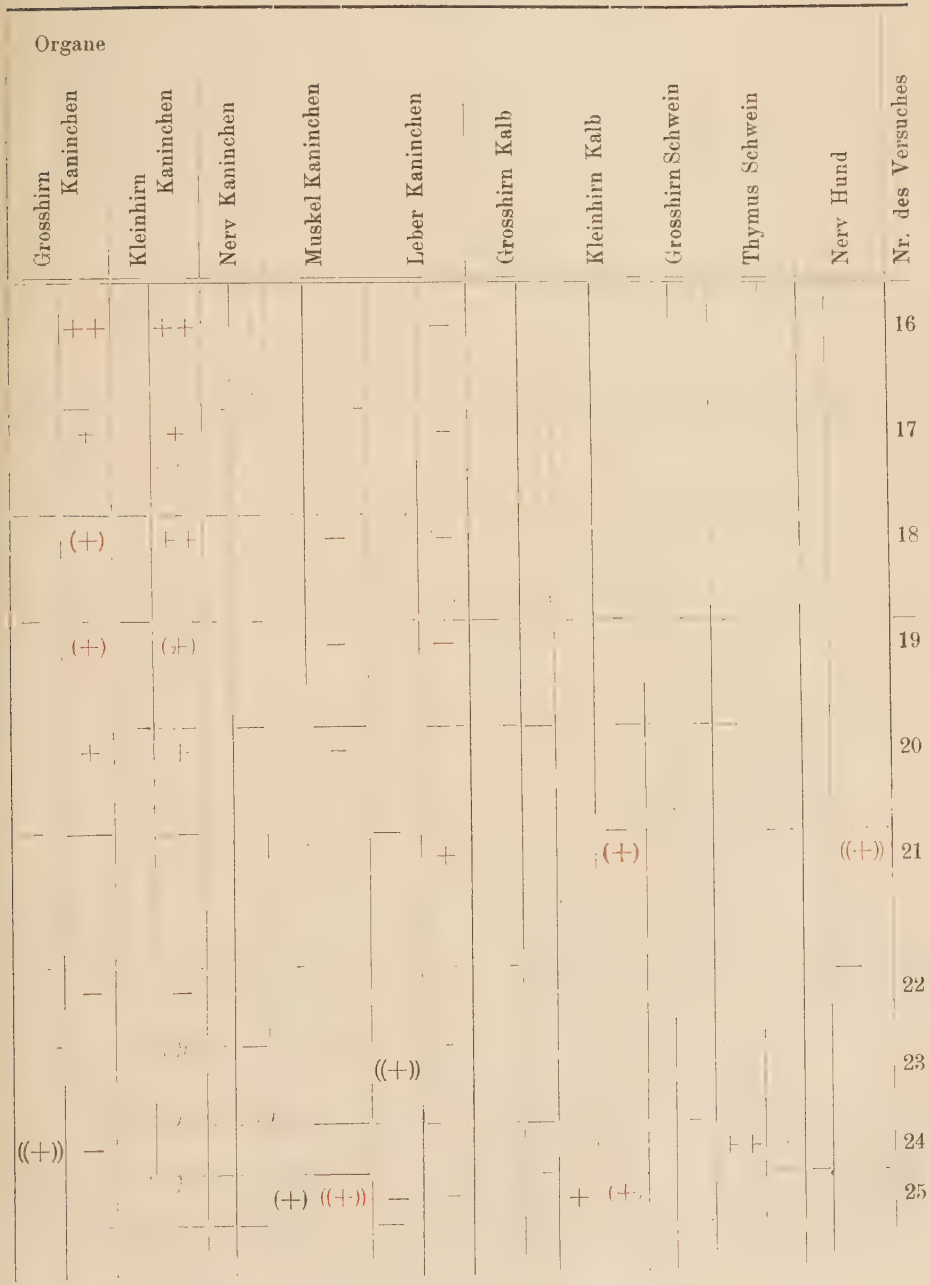
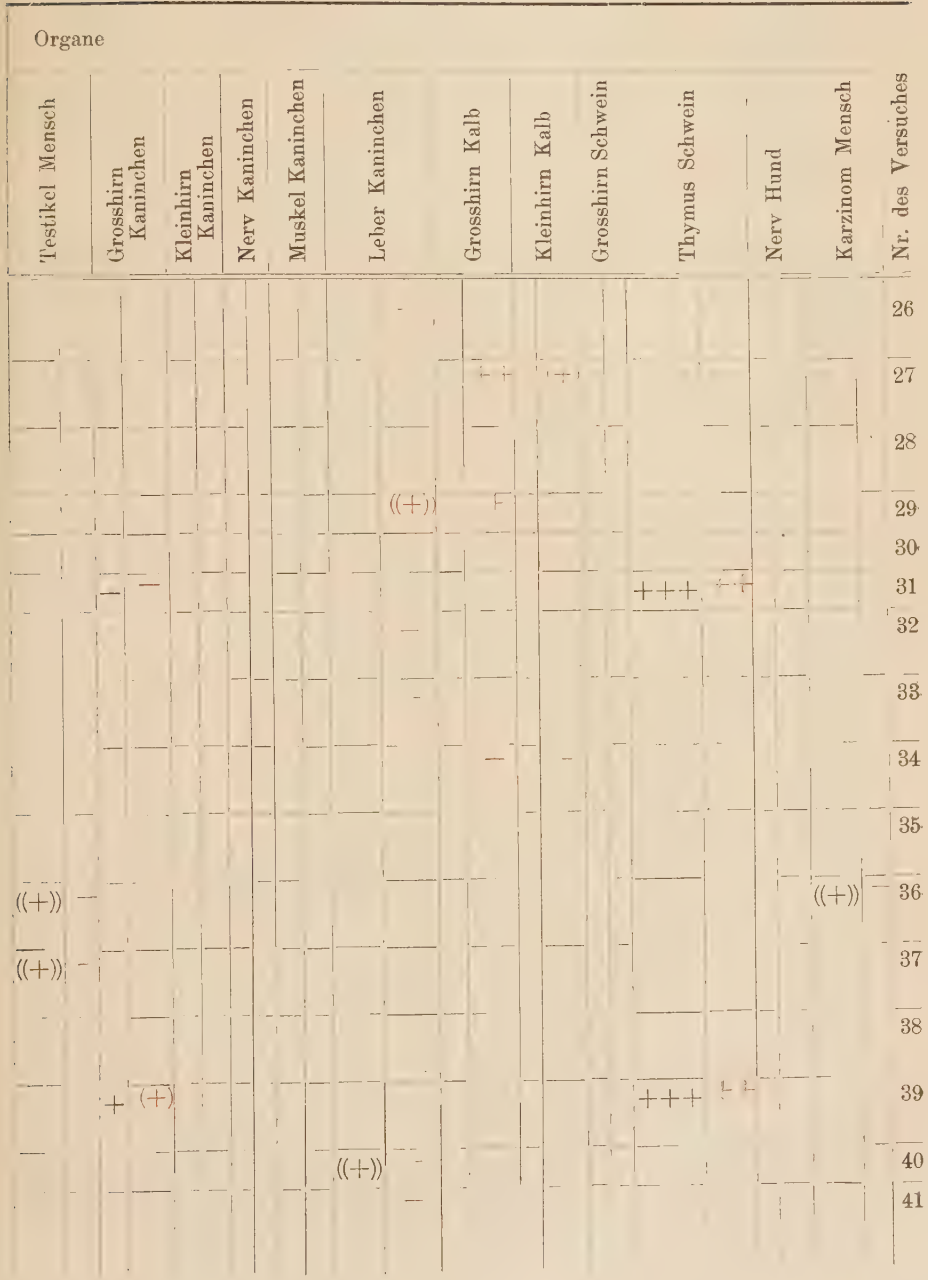

Organe
Grosshirn Kaninchen
Kleinhirn Kaninchen
Nerv Kaninchen
Muskel Kaninchen
Leber Kaninchen
Grosshirn Kalb
Kleinhirn Kalb
Grosshirn Schwein
Thymus Schwein
Nerv Hund
Nr. des Versuches
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

Tabelle II.

| Nr. des Versuches | Nr. des Patienten | Art des Versuches | Serum | | | Vorgelegte: Grosshirn Mensch | | Kleinhirn Mensch | | Nerv Mensch | | | Muskel Mensch | Schilddrüse Mensch | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 26 | 1 | Schläfenlappen-abszess | 1,5 | | — | | ++ | | + | | + | | + | | |
| 27 | 2 | Schläfenlappen-abszess | 1,5 | | — | | + | | + | | + | | — | | |
| 28 | 3 | Schläfenlappen-abszess | 1,5 | | — | | + | | + | | | | ((+)) | | |
| 29 | 4 | Extraduralabszess | 1,5 | | — | | (+) | | + | | | | — | | |
| 30 | 5 | Extraduralabszess | 1,5 | | — | | + | | + | | | | + | | |
| 31 | 6 | Extraduralabszess | 1,5 | ((+)) | — | ((+)) | — | | | — | — | — | — | | |
| 32 | 7 | Mastoiditis unkompliziert | 1,5 | | — | | — | | | | | | (+) | | |
| 33 | 8 | Mastoiditis unkompliziert | 1,5 | | — | | — | | | | | | — | | |
| 34 | 9 | Mittelohraffektion unkompliziert | 1,5 | | — | | — | | — | | | | | | |
| 35 | 10 | Mittelohraffektion unkompliziert | 1,5 | | — | | — | | — | | | | — | | |
| 36 | 11 | Mittelohraffektion unkompliziert | 1,5 | (+) | — | (+) | — | | | | | | | (+) | — |
| 37 | 12 | Mittelohraffektion unkompliziert | 1,5 | ((+)) | — | — | — | | | | | | | ((+))? | — |
| 38 | 13 | Periphere Fazialis-lähmung | 1,5 | | — | | + | | + | | | | ((+)) | | |
| 39 | 14 | Periphere Fazialis-lähmung | 1,5 | ((+)) | — | | (+) | | | + | (+) | (+) | ((+)) | | |
| 40 | 15 | Narkose | 1,5 | ((+)) | — | ++ | + | | | | | + | (+) | | |
| 41 | 16 | Narkose | 1,5 | | — | | + | | | | | | — | | |

Tabelle II.


Organe
Testikel Mensch
Grosshirn Kaninchen
Kleinhirn Kaninchen
Nerv Kaninchen
Muskel Kaninchen
Leber Kaninchen
Grosshirn Kalb
Kleinhirn Kalb
Grosshirn Schwein
Thymus Schwein
Nerv Hund
Karzinom Mensch
Nr. des Versuches
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
((+))
+++
+

Tabellen gleichzeitig angesetzter Versuchsserien.

Tabelle III.

| Versuch: 13. XII. 13 | Serum allein | Serum inaktiviert | Grosshirn Kaninchen | Grosshirn Mensch | Kleinhirn Mensch | Grosshirn Schwein | Muskel Mensch | Leber Kaninchen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kaninchen 9 Parenteral Eiweiss | — | + Grosshirn Mensch — | ((+)) | (+) | + | + ? | ((+)) | |
| Kaninchen 10 Parenteral Eiweiss | — | + Kleinhirn Mensch | + + | + | + | Hund Nerv + | (+) | |
| Pat. Tr. Pituitrin sukut. | — | | | (+) | + | + | ((+)) | |
| Pat. Schl. Mittelohreiterung | — | | | — | — | Hund Nerv — | — | |

Tabelle IV.

| Versuch: 20. XII. 13 | Serum allein | Grosshirn Mensch | Kleinhirn Mensch | Grosshirn Kaninchen | Kleinhirn Kaninchen | Muskel Mensch | Leber Kaninchen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pat. O. Narkose | — | ((+)) | (+) | | | — | |
| Pat. Sch. Extraduraler Abszess | — | + | + | | | + | |
| Kaninchen 16 Infektiöse Encephalitis | — | + | + | + | + + | — | — |
| Kaninchen 17 Infektiöse Encephalitis | — | + | ((+?)) | + | + | — | — |
| Kaninchen 41 Kleinhirnzerstörung | — | + | (+) | + | + | + | |

Tabelle V.

| Versuch: 6. I. 14 | Serum allein | Serum + Grosshirn Mensch | Serum + Muskel Mensch | Serum + Nerv Mensch | Serum + Grosshirn Kaninchen | Serum + Thymus Schwein |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Kaninchen 22 | ((+)) | ((+)) | ((+)) | ((+)) | ((+)) | + + + |
| Narkose | — | — | — | — | — | + + |
| Pat. M. | ((+)) | ((+)) | — | — | — | + + + + |
| Extradural-Abszess | — | — | — | — | — | + + + |
| Pat. B. | ((+)) | + | (+) | + | + | + + + |
| Periphere Fazialis-lähmung | — | + | ((+)) | (+) | (+) | + + |

Tabelle VI.

| Versuch: 13. I. 14. | Serum allein | Grosshirn Mensch | Schild-drüse Mensch | Testikel Mensch | Karzinom Mensch |
|---|---|---|---|---|---|
| Pat. R. | (+) | (+) | ((+)) | + + | |
| Tb. laryngis. | — | — | — | + | |
| Pat. N. | (+) | (+) | (+) | ((+)) | ((+)) |
| Otitis med. ac. | — | — | — | — | — |
| Pat. B. | ((+)) | — | ((+)) ?? | ((+)) | |
| Otitis med. chron. | — | — | — | — | |
| Pat. M. | — | — | — | | + |
| Carcinoma oesophagi | | | | | |

Abbildung 1.

Kaninchen 45. Ätzencephalitis.

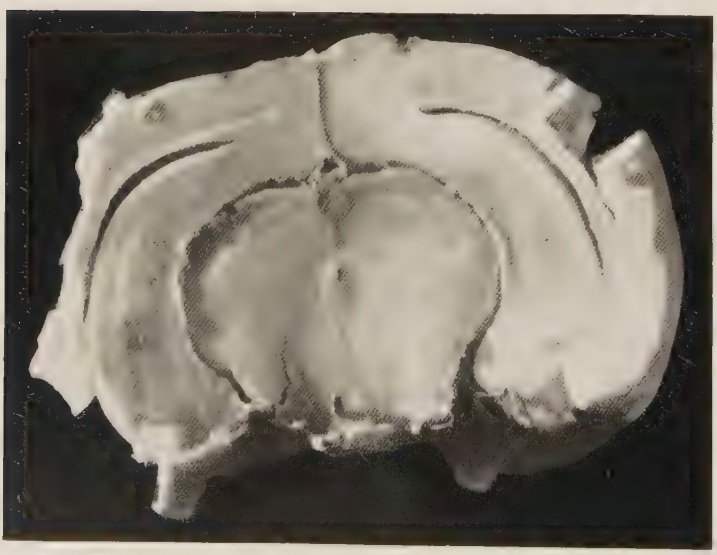
Abbildung 2.

Kaninchen 40. Infektiöse Encephalitis.

Abbildung 3.

Kaninchen 41. Mechanische Kleinhirnzerstörung.

Abbildung 4.



Kaninchen 16. Entzündlicher Herd im Hirnstamm.

Abb. 5.

Kaninchen 12.
Aseptische Wundencephalitis.

Abb. 6.

Kaninchen 11.
Aseptische Wundencephalitis.

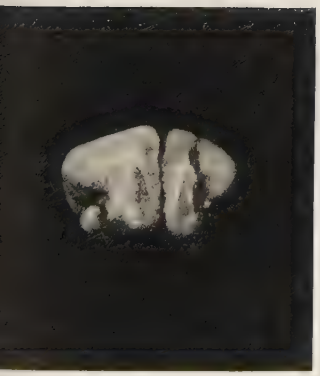
Abb. 7.

Kaninchen 17.
Hirnabszess. (Streptokokken.)

Abb. 8.

Kaninchen 13. Ätzencephalitis. (Terpentinöl.)

Abb. 9.



Kaninchen 44.
Hirnabszess.

Abb. 10.

Kaninchen 24.
Extraduralabszess.

Abb. 11.

Kaninchen 41.
Kleinhirnzerstörung.

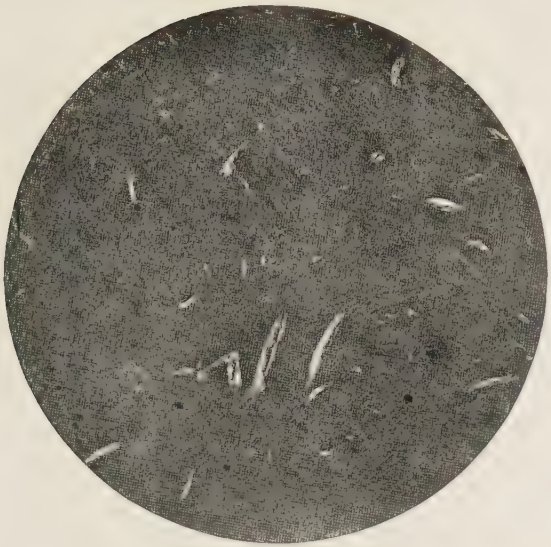
Abbildung 12.

Kaninchen 13. Ätzencephalitis. Gesunde Seite.

Abbildung 15.

Kaninchen 40. Gesunde Seite.

Abbildung 13.



Kaninchen 13. Ätzencephalitis. Kranke Seite. Blutungen.

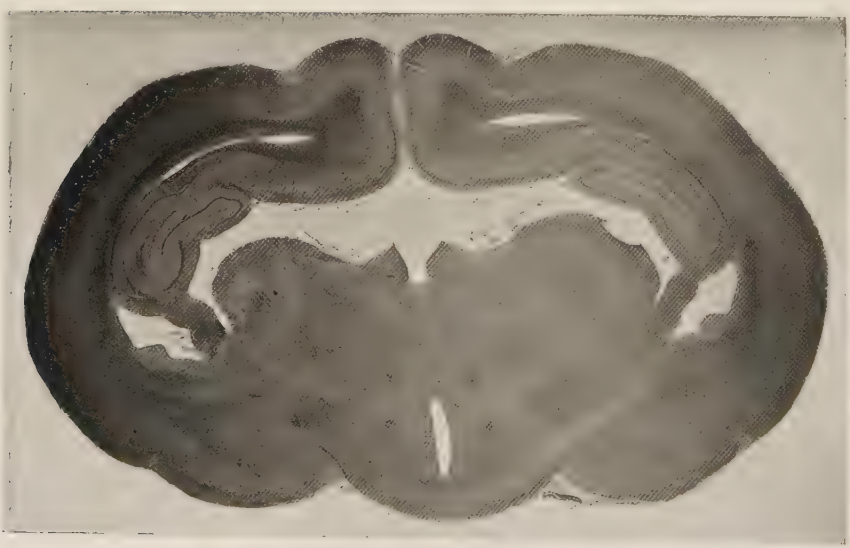
Abbildung 16.

Kaninchen 40. Kranke Seite. Perivasculäre Infiltration.

Abbildung 17.

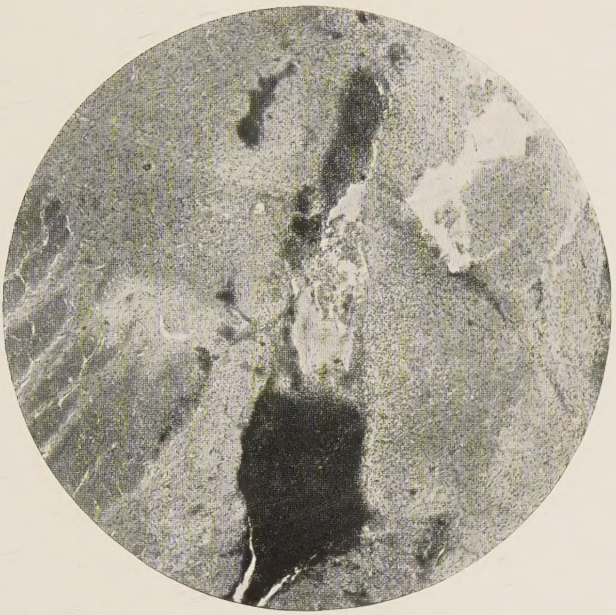
Kaninchen 12. Aseptische Wundencephalitis.

Abbildung 14.



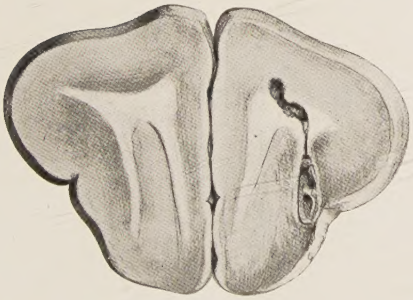
Kaninchen 40. Infektiöse Encephalitis. Starke Schrumpfung links.

Abbildung 18.



Kaninchen 17. Hirnabszess. (Streptokokken.)

Abbildung 19.



Kaninchen 44. Hirnabszess.